Señalización celular

9

CONTENIDOS

- Introducción
- Conceptos básicos de señalización celular
- Sistemas de transducción de señales
- Rutas de señalización
- Integración de señales
- Control hormonal de los niveles de glucosa

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Comprender los principios fundamentales en los que se basa la comunicación entre células.
- Conocer la diversidad de sistemas de señalización celular.
- Familiarizarse con la enorme variedad de respuestas celulares que pueden desencadenarse tras la llegada de una molécula señal o ligando y cómo las células pueden ejecutar estas respuestas.
- Entender el importante papel que desempeña la señalización celular para el funcionamiento correcto y coordinado de todo el organismo.

Todo organismo vivo debe ser capaz de reconocer el ambiente que lo rodea y detectar los cambios que se producen para así responder de una forma adecuada. Los capítulos previos habrán proporcionado los conocimientos necesarios para comprender los mecanismos moleculares que va a experimentar la célula diana al recibir una señal desde el exterior.

En los organismos pluricelulares la información debe ser transmitida al resto de las células que forman el organismo, por lo que se hacen necesarios distintos sistemas de comunicación o señalización celular. Por otro lado, estos sistemas de señalización también han sido adaptados para coordinar en el espacio y en el tiempo la proliferación celular, la diferenciación y la organización de las células resultantes en tejidos y órganos. En definitiva, son imprescindibles para el correcto funcionamiento de todo el organismo.

El conocimiento de los distintos mecanismos de señalización celular es fundamental para entender los sistemas de control del metabolismo y la regulación de la expresión génica que se describirán en las siguientes secciones, dando las claves necesarias para comprender la biología de los organismos vivos, así como las alteraciones que se producen en distintas situaciones patológicas.

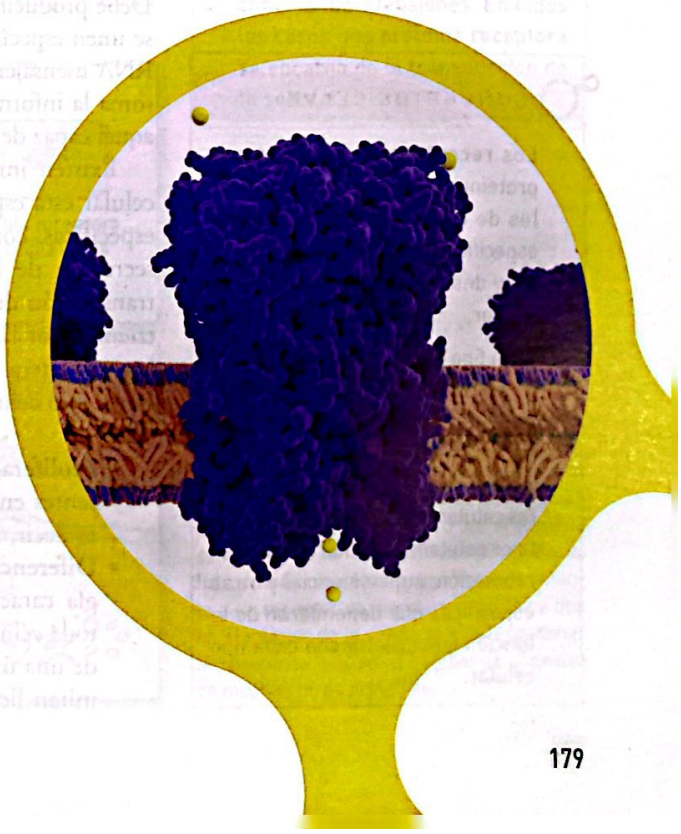


Ilustración: Canal iónico transportando iones cloruro a través de la membrana.

Powered by CamScanner

INTRODUCCIÓN

Hace 3,5 millones de años ya existía la vida en la Tierra como formas unicelulares bastante parecidas a las células procariotas que existen actualmente. Estos microorganismos tuvieron que desarrollar complejos sistemas que les permitieran comprobar y reconocer los cambios que se producían en su entorno (cambios tales como variaciones de temperatura y pH, presencia de nutrientes o de otros microorganismos) y así responder de una manera adecuada a estos cambios.

Varios millones de años después surgieron los organismos pluricelulares, que contienen distintos tipos celulares originados a partir de divisiones sucesivas de una única célula. Cada tipo celular se especializó en una función concreta aportando ciertas ventajas evolutivas a los organismos pluricelulares. Para conseguir esta organización tuvieron que aparecer sistemas que mantuvieran unidas a las células y, por supuesto, sistemas que permitieran una comunicación entre las diferentes células, para que éstas trabajaran de manera coordinada consiguiendo un funcionamiento correcto de todo el organismo. Los mismos mecanismos que empleaban las células para reconocer el ambiente exterior fueron adaptados para la comunicación celular. Estos mecanismos se basan en proteínas de la membrana plasmática, conocidas como **receptores** de membrana, que se unen específicamente a moléculas del exterior. Una vez que se produce esta unión, el receptor va a influir en la actividad de distintas proteínas intracelulares desencadenando la respuesta celular. Este proceso se conoce como **transducción de la señal.**

Pero, ¿cómo llevan a cabo las proteínas la respuesta celular ordenada por la señal? La llegada de la señal va a tener como consecuencia la activación/inhibición de un amplio conjunto de enzimas. Muchas de estas enzimas son reguladas por cambios estructurales inducidos por la unión de alguna molécula (unión del ligando a su receptor, unión de Ca^{2+} a diversas enzimas, etc.) y otras son reguladas por modificaciones reversibles, como la unión covalente de un fosfato en algún aminoácido de su secuencia. Por ejemplo, los linfocitos B responden al reconocimiento de ciertos antígenos (molécula externa que dispara o desencadena la respuesta inmune) sintetizando grandes cantidades de anticuerpos. Cuando el receptor de membrana de la célula B se une al antígeno, se inicia la activación secuencial de distintas proteínas implicadas en disparar los mecanismos de síntesis de proteínas. Debe producirse la activación de factores de transcripción, es decir, proteínas que se unen específicamente a secuencias reguladoras del DNA e inician la síntesis de RNA mensajeros (transcripción). Dicho RNA mensajero transporta hasta el ribosoma la información necesaria para sintetizar un tipo de anticuerpo en concreto, aquél capaz de unirse al antígeno detectado y neutralizarlo.

Existen innumerables ejemplos de posibles respuestas celulares. Cada tipo celular está especializado en una función, por lo que posee respuestas celulares específicas, como puede ser la secreción de anticuerpos por los linfocitos B, la secreción de hormonas por distintas glándulas, la contracción muscular, la transmisión del impulso nervioso a través de las neuronas, la absorción de nutrientes por las células epiteliales que recubren la pared del intestino, y así un largo etcétera. Pero se diferencian cuatro tipos de respuestas generales en cualquier tipo celular:

- **Proliferación:** los factores de crecimiento son señales extracelulares (presentes en el suero sanguíneo) que disparan la progresión del ciclo celular, es decir, replicación del DNA y entrada en mitosis.
- **Diferenciación:** cada tipo celular presenta unas estructuras y una morfología características y especializadas en una función concreta. Puesto que toda célula de un organismo se ha originado a partir de divisiones sucesivas de una única célula, debe sufrir distintos cambios morfológicos que le permitan llevar a cabo su función. Este proceso se conoce como diferencia-

CONCEPTOS CLAVE

- Los **receptores de señales** son proteínas, generalmente integrales de membrana, que se unen específicamente a moléculas señales y desencadenan la respuesta celular.
- Cada tipo celular responde de una forma concreta a una determinada señal. La **respuesta celular** dependerá del conjunto de proteínas que exprese dicha célula. Hay respuestas celulares generales a todos los tipos celulares (proliferación, diferenciación, supervivencia) y otras específicas que dependerán de la función que desempeña cada tipo celular.

Powered by CamScanner

ción, e implica la síntesis de proteínas que van a constituir las diferentes estructuras celulares, como puede ser el axón de una neurona, las fibras contráctiles en una célula muscular o los distintos transportadores de membrana que presenta una célula del epitelio intestinal.

- **Supervivencia:** se ha comprobado mediante ensayos con células en cultivo que la ausencia de factores de crecimiento provoca que la célula entre en apoptosis (muerte celular programada). Parece ser que toda célula está programada para morir si no recibe señales que le indiquen lo contrario. Así, los factores de crecimiento regulan tanto la supervivencia como la proliferación celular, representando un complicado mecanismo por el cual el organismo controla el número y tipo de células que lo forman.
- **Apoptosis:** en ausencia de factores de crecimiento, o ante la llegada de otras señales, la célula puede iniciar una serie de mecanismos que van a llevar a su muerte, como son la ruptura del DNA y la degradación de todos los componentes celulares. A diferencia de la necrosis, en la que la célula muere de forma accidental liberando su contenido celular al exterior, el cual puede provocar ciertas lesiones y disparar la respuesta inflamatoria, la apoptosis es una muerte programada y limpia: todos los componentes celulares acaban encerrados en vesículas que son eficientemente eliminadas por los fagocitos. La apoptosis es otro mecanismo imprescindible para controlar el número celular y desempeña un papel crucial durante el desarrollo del organismo.

En este capítulo se describirán los mecanismos básicos de señalización celular y el importante papel que tienen en multitud de procesos fisiopatológicos, terminando con distintos ejemplos de las rutas de señalización mejor caracterizadas.

CONCEPTOS BÁSICOS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

Las células emisoras secretan moléculas señal

CONCEPTOS CLAVE

- Las **señales** pueden ser de muy distinta naturaleza: señales químicas extracelulares e intracelulares, así como señales físicas tales como la luz o tensiones. En todos los casos una **proteína receptora** se encarga de la **transducción de la señal**.

Todos los mecanismos de señalización comparten un esquema general de funcionamiento: la **célula emisora** secreta una señal química al exterior celular; esta señal o **ligando** puede recorrer una distancia más o menos larga hasta que encuentra una célula receptora o **célula diana**; entonces se unirá específicamente a su **receptor** de membrana iniciando una respuesta celular concreta (Fig. 9-1). El

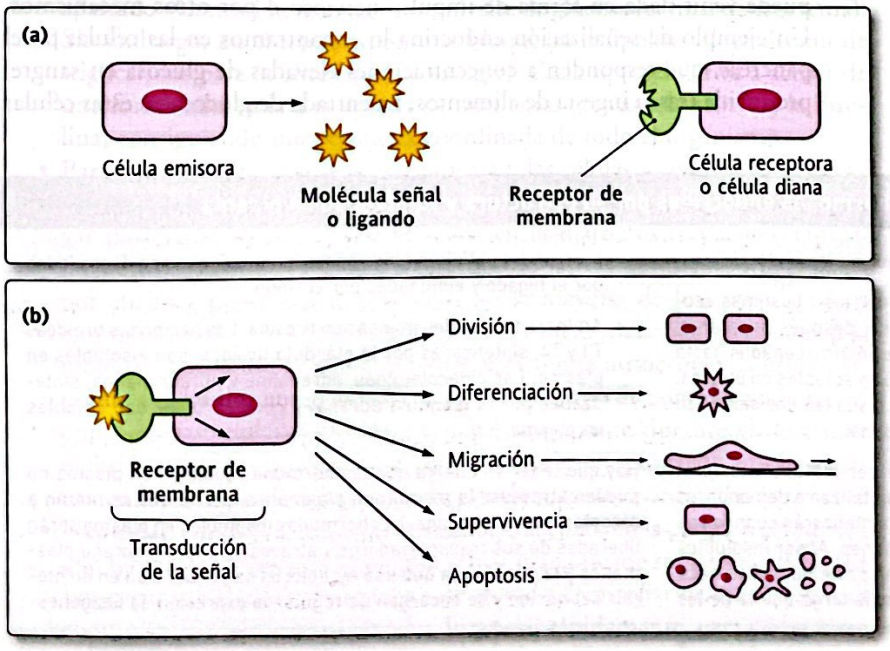


Figura 9-1. Esquema básico de señalización celular. (a) La célula emisora secreta al exterior celular moléculas señal que viajarán por el espacio extracelular o por el torrente sanguíneo hasta alcanzar una célula diana. **(b)** La molécula señal se une específicamente a un receptor de membrana, proteína que en el interior de la célula va a desencadenar la respuesta celular al regular la actividad de muchas otras proteínas.

Powered by CamScanner

mecanismo por el cual el receptor transforma una señal extracelular en una nueva señal intracelular se conoce como **transducción de señales.**

La mayoría de las señales químicas son de naturaleza polar, por lo que no pueden atravesar la membrana celular (señales extracelulares), aunque hay cierto número de señales hidrofóbicas capaces de introducirse en la célula y allí activar a su receptor específico (señales intracelulares). El óxido nítrico (NO) es un ejemplo de señal liposoluble que difunde desde el interior de la célula que lo produce hasta las células vecinas. No recorre mucha distancia ya que rápidamente reacciona con el agua y el oxígeno del exterior celular. Las células endoteliales que forman las paredes de los vasos sanguíneos son capaces de generar NO en respuesta a la llegada de un impulso nervioso. El gas difunde alcanzando a las células de músculo liso que rodean las paredes del vaso y consigue disminuir la presión sanguínea al provocar la relajación en estas células. Por eso, distintos tratamientos frente a enfermedades cardiovasculares implican el uso de nitratos que van a generar NO en el organismo, y así inducen una vasodilatación y una disminución de la presión sanguínea. Otro ejemplo de señales liposolubles son algunas hormonas que van a introducirse en el núcleo celular donde encontrarán a su receptor. El receptor nuclear es, a su vez, un factor de trancripción capaz de regular la expresión de distintos genes una vez que se ha unido a su ligando. De esta forma se sintetizan los RNA mensajeros y a partir de éstos las proteínas específicas necesarias para ejecutar la respuesta celular.

La adrenalina es una molécula soluble en agua mientras que la triyodotironina (T3) tiene una solubilidad muy baja ¿Qué diferencias habrá en los mecanismos de transducción de señales de estas dos moléculas?

La naturaleza de las señales extracelulares es muy diversa. Se pueden encontrar desde iones, aminoácidos, azúcares, nucleótidos y principalmente péptidos y hormonas (también de naturaleza peptídica pero de mayor tamaño), hasta señales físicas como pueden ser la luz o tensiones mecánicas (**Recuadro 9-1**).

Las señales se pueden clasificar en función de la distancia recorrida

En función de la distancia entre la célula emisora y la célula receptora se puede clasificar la señalización como:

- **Endocrina:** la célula emisora es una célula secretora capaz de sintetizar hormonas y liberarlas al torrente sanguíneo, desde donde se distribuirán por todo el organismo (Fig. 9-2a). Las hormonas son almacenadas en vesículas secretoras hasta que la célula recibe la orden de secretarlas; esta orden puede venir dada en forma de impulso nervioso o por otros mecanismos. Un ejemplo de señalización endocrina lo encontramos en las células β del páncreas, que responden a concentraciones elevadas de glucosa en sangre, producida tras la ingesta de alimentos. La entrada de glucosa en estas células

RECUADRO 9-1. Clasificación de las hormonas endocrinas por su estructura y solubilidad en plasma

Podemos considerar tres tipos básicos de hormonas endocrinas:

- **Péptidos y proteínas:** son sintetizadas por los ribosomas asociados al retículo endoplasmático rugoso, después pasarán al aparato de Golgi y a vesículas, donde serán almacenadas hasta que un estímulo provoque su secreción. Son solubles en plasma, por lo que difunden en éste hasta llegar a sus células diana. Un ejemplo de hormona peptídica es la insulina.
- **Hormonas esteroideas:** moléculas que derivan del colesterol por lo que son insolubles en plasma. Se sintetizan a demanda, es decir, no se almacenan en vesículas y se sintetizarán cuando sea necesaria su liberación al torrente sanguíneo. Al ser insolubles en plasma deben ser transportadas por proteínas; esto hace que su vida media (60-90 minutos) sea más larga que la de las hormonas peptídicas (unos pocos minutos), que son degradadas por el hígado y eliminadas por el riñón.
- **Aminas:** derivan del aminoácido tirosina. Las hormonas tiroideas T3 y T4, sintetizadas por la glándula tiroides, son insolubles en plasma. Las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, sintetizadas por la glándula adrenal y por neuronas, son solubles en plasma.

Hay que tener en cuenta que las hormonas solubles en plasma no pueden atravesar la membrana plasmática, por lo que se unirán a receptores de membrana. Las hormonas insolubles en plasma serán liberadas de sus transportadores y atravesarán la membrana plasmática y la nuclear, ya que sus receptores se encuentran en el interior del núcleo y se encargan de regular la expresión de los genes.

Powered by CamScanner

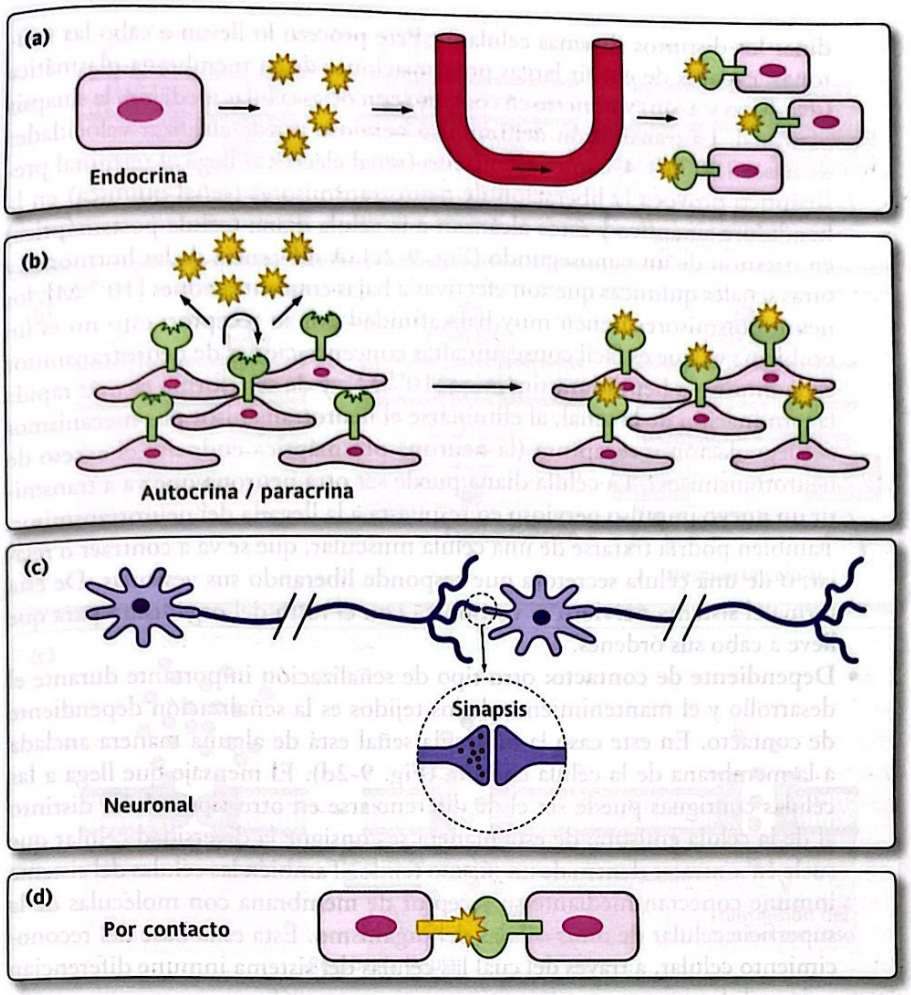


Figura 9-2. Tipos de señales entre células. **(a)** La **señalización endocrina** la llevan a cabo células secretoras que constituyen las glándulas, especializadas en sintetizar y secretar un tipo de hormona al torrente sanguíneo, desde donde se distribuirán por todos los tejidos. **(b)** A través de la **señalización autocrina/paracrina** las células que componen un tejido se pueden comunicar para funcionar de forma coordinada. **(c)** En la **señalización neuronal**, la señal (transmisión del impulso nervioso + neurotransmisores) recorre largas distancias en muy poco tiempo. **(d)** En la **señalización dependiente de contacto**, tanto la molécula señal como el receptor se encuentran anclados en la membrana celular.

origina la liberación de la insulina almacenada, que viajará hasta las células diana provocando distintas respuestas. En las células del hígado y músculo la respuesta a la insulina será bloquear las rutas de degradación de glucógeno y activar las rutas de síntesis para almacenar la glucosa recién ingerida (véase el apartado «Control hormonal de los niveles de glucosa» al final de este tema). Sin embargo, en el tejido adiposo se bloqueará la lipólisis (degradación de triglicéridos para la obtención de energía). Cada tipo celular va a actuar de una forma adecuada a la llegada de nutrientes gracias a la señal de la insulina, consiguiendo una respuesta coordinada de todo el organismo.

- **Paracrina:** en este caso la célula emisora y las células receptoras se encuentran próximas (Fig. 9-2b). La señal viaja por el medio extracelular sin llegar muy lejos, ya que queda atrapada en la matriz extracelular y rápidamente es secuestrada por los receptores de las células diana o degradada por enzimas presentes en la matriz. En la mayoría de los casos la célula emisora también presenta receptores en su membrana que reconocen a la molécula secretada; en este caso la señalización es **autocrina** y la célula responde a las señales que ella misma envía. Este tipo de comunicación (paracrina y autocrina) desempeña un papel importante durante el desarrollo embrionario, consiguiendo que células idénticas y próximas en el espacio tomen las mismas decisiones y lo hagan de manera coordinada.
- **Neuronal:** tanto en la señalización endocrina como en la paracrina el tiempo que tardan las señales en llegar a la célula diana puede ser demasiado largo. Los organismos pluricelulares han necesitado desarrollar un mecanismo de comunicación que recorra grandes distancias rápidamente, para poder coor-

CONCEPTOS CLAVE

- Según la distancia recorrida por la señal, se clasifica la señalización en:
  - Endocrina.
  - Paracrina.
  - Neuronal.
  - Dependiente de contacto.

Powered by CamScanner

CONCEPTOS CLAVE

- Las células que componen un organismo pluricelular están continuamente **comunicándose** entre sí, a través de los distintos mecanismos descritos, para conseguir un funcionamiento correcto y coordinado de todos los sistemas y órganos.
- La **transducción de la señal** o transformación de una señal extracelular en una señal intracelular se consigue mediante cambios conformacionales del receptor inducidos por la unión con su agonista específico.

dinar los distintos sistemas celulares. Este proceso lo llevan a cabo las neuronas, capaces de emitir largas prolongaciones de su membrana plasmática (dendritas y axón) y ponerse en contacto con otras células mediante la sinapsis neuronal. La transmisión del impulso nervioso puede alcanzar velocidades de hasta 100 m/s. Cuando el impulso (señal eléctrica) llega al terminal presináptico provoca la liberación de neurotransmisores (señal química) en la hendidura sináptica y éstos alcanzan a la célula diana (célula postsináptica) en cuestión de un nanosegundo (Fig. 9-2c). A diferencia de las hormonas y otras señales químicas que son efectivas a bajas concentraciones [10^{-8} M], los neurotransmisores tienen muy baja afinidad por su receptor; esto no es un problema ya que es fácil conseguir altas concentraciones de neurotransmisor en la diminuta hendidura sináptica [10^{-4} M], y de esta forma es más rápida la terminación de la señal, al eliminarse el neurotransmisor por mecanismos de degradación o recaptura (la neurona presináptica endocita el exceso de neurotransmisor). La célula diana puede ser otra neurona que va a transmitir un nuevo impulso nervioso en respuesta a la llegada del neurotransmisor. También podría tratarse de una célula muscular, que se va a contraer o relajar, o de una célula secretora que responde liberando sus vesículas. De esta forma el sistema nervioso se comunica con el resto del organismo para que lleve a cabo sus órdenes.

- **Dependiente de contacto:** otro tipo de señalización importante durante el desarrollo y el mantenimiento de los tejidos es la señalización dependiente de contacto. En este caso la molécula señal está de alguna manera anclada a la membrana de la célula emisora (Fig. 9-2d). El mensaje que llega a las células contiguas puede ser el de diferenciarse en otro tipo celular distinto al de la célula emisora; de esta manera se consigue la diversidad celular que suele encontrarse dentro de un mismo tejido. También las células del sistema inmune conectan mediante su receptor de membrana con moléculas de la superficie celular de otras células del organismo. Ésta es la base del reconocimiento celular, a través del cual las células del sistema inmune diferencian entre células propias y células ajenas o invasoras. También son capaces de reconocer si una célula ha sido infectada por un virus, ya que dicha célula presentará unas moléculas específicas en su membrana que así se lo indicarán.

SISTEMAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Un sistema de transducción de señales se compone de una **molécula señal** o ligando, un **receptor** celular que se va unir específicamente a dicho ligando y un conjunto de **enzimas efectoras** intracelulares que, en respuesta a la activación del receptor, van a generar una nueva señal, pero en este caso la señal es intracelular y regulará distintas proteínas diana, que son las encargadas de llevar a cabo la respuesta celular (Fig. 9-3).

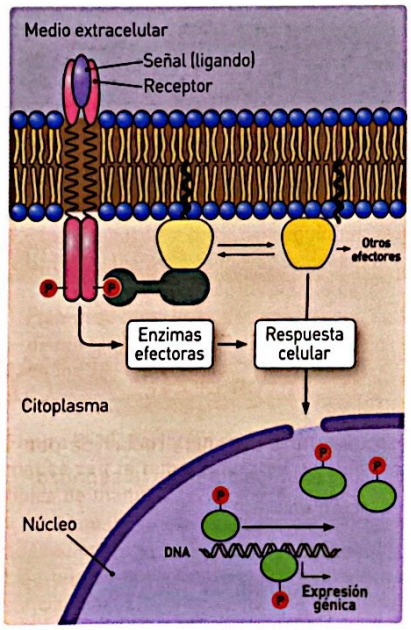


Figura 9-3. Esquema general de un sistema de transducción de señales.

Muchos receptores son proteínas de membrana que se encargan de transmitir la señal al interior celular

Los receptores son proteínas que atraviesan la membrana plasmática. Su dominio extracelular está especializado en unirse a una molécula con gran afinidad y de manera específica. Cada receptor reconoce a una sola molécula o a unas pocas, por lo tanto, en el genoma existen cientos de genes que codifican receptores de membrana. Ligeras diferencias estructurales en los ligandos que se unen al receptor pueden desencadenar efectos opuestos: los ligandos que al unirse activan al receptor reciben el nombre de **agonistas**, mientras que los que lo bloquean impidiendo responder a otras señales se llaman **antagonistas**.

La unión de un agonista a su receptor va a provocar ligeros cambios en su estructura que se transmitirán hacia el dominio intracelular. En este sentido, se

Powered by CamScanner

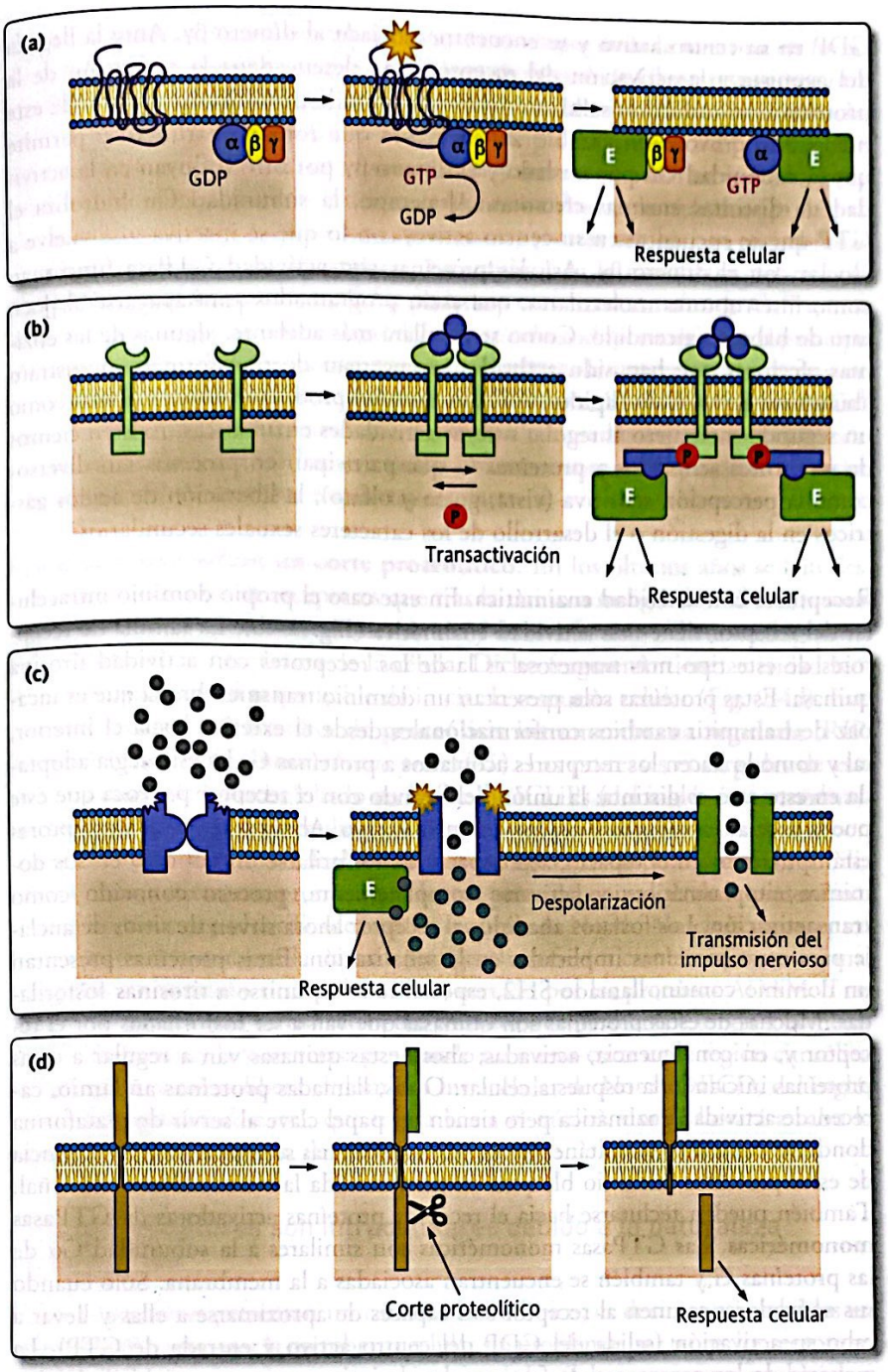


Figura 9-4. Sistemas de transducción de señales. (a) Receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Estos receptores tienen la capacidad de activar a las proteínas G heterotriméricas una vez que han reconocido a su señal extracelular específica. Las proteínas G están constituidas por tres subunidades (α, β y γ). El receptor desencadena la activación de la proteína G al inducir la salida de GDP y la entrada de GTP en la subunidad Gα. La entrada de este nucleótido provoca un cambio de estructura que rompe el trímero y permite que la subunidad Gα por un lado y el dímero βγ por otro influyan en la actividad de distintas enzimas efectoras. **(b) Receptores con actividad enzimática.** Dentro de este tipo de receptores los más numerosos son los receptores con actividad tirosina quinasa. La unión del ligando a su receptor favorece la dimerización de éste con otro receptor. Una vez que están próximos en el espacio, un receptor fosforila y activa al otro (transactivación). Ahora cada receptor puede fosforilar y activar a distintas proteínas celulares, o servir de punto de anclaje para proteínas que solamente realizan su función cuando están cerca de la membrana plasmática. Otros ejemplos de receptores con actividad enzimática son fosfatasas, guanilil ciclasas y otras quinasas que actúan sobre residuos de serina o treonina. **(c) Receptores asociados con canales iónicos.** En este caso el receptor es un canal iónico o está asociado a uno, de tal forma que la unión del ligando con el receptor provoca la apertura del canal y el consiguiente movimiento de iones. Si el canal deja pasar específicamente iones de Na^+, tiene lugar la despolarización de la membrana, que dispara la transmisión del impulso nervioso. Otros iones como el Ca^{2+} entran en el citosol, donde regularán a distintas proteínas que llevarán a cabo la respuesta celular. **(d) Receptores que sufren un corte proteolítico.** La unión del ligando induce que el receptor sea procesado por enzimas con actividad proteasa. Los cortes realizados por estas enzimas generan fragmentos del receptor en el citoplasma que tienen actividad biológica propia, por ejemplo regulan la expresión génica y así tiene lugar la respuesta celular.

han descrito distintos mecanismos cuyo objetivo es inducir la transducción de la señal desde el exterior al interior celular provocando la regulación de distintas proteínas efectoras que desencadenarán la respuesta celular.

Receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas (GPCR). El cambio de estructura que sufre el receptor activa su dominio intracelular, con lo que adquiere la capacidad de unirse y activar a las proteínas G heterotriméricas (Fig. 9-4a). Todos los receptores de esta familia presentan una estructura común con siete dominios atravesando la membrana, un dominio extracelular N-terminal y un dominio intracelular C-terminal. Las proteínas G están constituidas por tres subunidades (α, β y γ) que forman un trímero asociado a la cara citosólica de la membrana, mediante la unión covalente de ácidos grasos. La subunidad Gα tiene actividad GTPasa; esta enzima se mantiene inactiva mientras presenta

Independientemente del tipo de receptor, ¿cómo afecta la unión de un ligando a su receptor?

Powered by CamScanner

CONCEPTOS CLAVE

- Los **receptores acoplados a proteínas G** participan en el sentido de la visión. Las células de la retina presentan en su membrana receptores acoplados a proteínas G que responden a la llegada de luz. Cuando la luz incide en el receptor, éste sufre un cambio conformacional que activa a la proteína G asociada, iniciándose una cascada de señales que culmina con la transmisión del impulso nervioso desde la célula de la retina hasta el cerebro.
- El mecanismo básico de transmisión de la señal, desde el exterior al interior celular, se basa en **cambios conformacionales** que sufre el **receptor** al unirse físicamente con la señal. De esta forma el receptor pasa de un estado inactivo a un estado activo adquiriendo la capacidad de influir en la actividad de proteínas intracelulares.

GDP en su centro activo y se encuentra asociada al dímero βγ. Ante la llegada del agonista y la activación del receptor, éste desencadena la activación de la proteína G al inducir la salida de GDP y la entrada de GTP. La entrada de este nucleótido provoca un cambio de estructura que rompe el trímero y permite que la subunidad Gα por un lado y el dímero βγ por otro influyan en la actividad de distintas enzimas efectoras. Al tiempo, la subunidad Gα hidroliza el GTP que se encuentra en su centro activo, con lo que se inactiva y se vuelve a asociar con el dímero βγ. Así, las proteínas con actividad GTPasa funcionan como interruptores moleculares, que están programados para apagarse al poco rato de haberse encendido. Como se detallará más adelante, algunas de las enzimas efectoras que han sido activadas se encargan de transformar un sustrato abundante en la célula (lípidos, ATP, etc.) en un producto que va a actuar como un segundo mensajero al regular nuevas actividades enzimáticas. Existen cientos de receptores acoplados a proteínas G que participan en procesos tan diversos como la percepción sensitiva (vista, gusto y olfato), la liberación de ácidos gástricos en la digestión o el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Receptores con actividad enzimática. En este caso el propio dominio intracelular del receptor tiene una actividad enzimática (Fig. 9-4b). La familia de receptores de este tipo más numerosa es la de los receptores con actividad tirosina quinasa. Estas proteínas sólo presentan un dominio transmembrana que es incapaz de transmitir cambios conformacionales desde el exterior hacia el interior, tal y como lo hacen los receptores acoplados a proteínas G. La estrategia adoptada en este caso es distinta: la unión del ligando con el receptor provoca que éste pueda asociarse con otro receptor del mismo tipo. Ahora que los dos receptores están próximos en el espacio, son capaces de fosforilarse uno al otro en sus dominios citoplasmáticos y activarse completamente, proceso conocido como **transactivación**. Los fosfatos añadidos al receptor ahora sirven de sitios de anclaje para otras proteínas implicadas en la señalización. Estas proteínas presentan un dominio común, llamado SH2, especializado en unirse a tirosinas fosforiladas. Muchas de estas proteínas son quinasas que van a ser fosforiladas por el receptor y, en consecuencia, activadas; ahora estas quinasas van a regular a otras proteínas iniciando la respuesta celular. Otras, llamadas **proteínas andamio**, carecen de actividad enzimática pero tienen un papel clave al servir de plataforma donde se van a unir simultáneamente varias proteínas señalizadoras. La ausencia de estas proteínas andamio bloquea en gran medida la transmisión de la señal. También pueden reclutarse hacia el receptor proteínas activadoras de **GTPasas monoméricas**. Las GTPasas monoméricas son similares a la subunidad Gα de las proteínas G y también se encuentran asociadas a la membrana. Sólo cuando sus activadores se unen al receptor son capaces de aproximarse a ellas y llevar a cabo su activación (salida del GDP del centro activo y entrada de GTP). La mayoría de los receptores de factores de crecimiento tienen actividad tirosina quinasa. En las rutas de señales iniciadas por estos receptores se produce una activación en cadena de las quinasas de la familia MAPK. Entre otras funciones, estas quinasas desencadenan la entrada en mitosis al regular enzimas que controlan la progresión del ciclo celular. Muchas células tumorales presentan alteraciones en estas rutas de señales, lo que les permite continuar su ciclo celular en ausencia de factores de crecimiento; de ahí su capacidad proliferativa e invasiva.

Receptores asociados con canales iónicos. También conocidos como canales iónicos regulados por unión a ligando. En este caso el mecanismo de transmisión de la señal es más sencillo: la unión del ligando provoca la apertura del canal y el consiguiente movimiento de iones (Fig. 9-4c). Las consecuencias de ese proceso dependerán de la especificidad del canal (es decir, de los iones que deja pasar) y del tipo celular. Por ejemplo, las neuronas presentan canales de Na^+ que responden a la unión del neurotransmisor acetilcolina; la entrada de Na^+ va a provocar una

Powered by CamScanner

despolarización de la membrana que se propagará por toda la neurona en forma de impulso nervioso. En cambio, la apertura de canales de Cl^- en respuesta a otro neurotransmisor, como el GABA, tiene el efecto contrario al dificultar la despolarización de la membrana. A diferencia de los receptores acoplados a proteínas G y los receptores con actividad enzimática que se pueden encontrar en todos los tipos celulares, los canales iónicos están menos distribuidos, encontrándose principalmente en la membrana plasmática de neuronas y otras células con excitabilidad eléctrica como las fibras musculares. En cambio, en la membrana del retículo endoplasmático de todas las células podemos encontrar canales de Ca^{2+} que se abren tras la unión de distintos ligandos. El retículo endoplasmático es el principal almacen de Ca^{2+} celular, mientras que en el citoplasma la concentración de este ion es muy baja. Tras la llegada de determinadas señales se abren los canales de Ca^{2+} del retículo endoplasmático provocando un rápido incremento en la concentración de Ca^{2+} citosólico; este Ca^{2+} se va a unir a diversas enzimas regulando su actividad y desencadenando distintas respuestas celulares.

Receptores que sufren un corte proteolítico. En los últimos años se han descrito varios ejemplos de receptores que tras la unión a su ligando sufren un corte proteolítico en su dominio transmembrana y de esta forma se libera un fragmento del receptor en el citoplasma de la célula. Dicho fragmento tiene actividad biológica propia y será el responsable de iniciar la respuesta celular (Fig. 9-4d). Este mecanismo recibe el nombre de **proteólisis intramembrana regulada** (RIP, del inglés *regulated intramembrane proteolysis*). Las proteasas encargadas de este procesamiento se han englobado en la familia iCLiPs (del inglés *intramembrane cleaving proteases*), cuya peculiaridad es que son proteínas transmembrana con preferencia por sustratos hidrofóbicos. Un ejemplo son las proteasas de la familia ADAM y la γ-secretasa, proteasa que forma parte del complejo de la presenilina, y entre los sustratos identificados está el receptor de Notch. Notch es un receptor trasnmembrama que tras la unión a su ligando sufre un cambio conformacional y expone un dominio susceptible de ser cortado por las proteasas ADAM. Tras el corte se genera una forma activa del receptor que permanece unido a la membrana; ahora actúa la γ-secretasa generando un nuevo corte en la región citosólica del receptor, y así se libera el dominio intracelular de Notch (NICD, del inglés *Notch intracelular domain*), que migra hacia el núcleo, donde llevará a cabo la regulación de la expresión de distintos genes.

¿Cuál sería la consecuencia de una mutación en una proteína G α o en una proteína G monomérica que provocase la pérdida de la actividad GTPasa? ¿Se transmitiría la señal o se bloquearía? Y si la mutación afectara a la actividad tirosina quinasa de un receptor, ¿cuál sería la consecuencia y cómo afectaría a la transmisión de la señal?

Algunos receptores son intracelulares debido a la naturaleza de su ligando

Ciertas hormonas presentan un carácter hidrofóbico, es decir, son insolubles en agua y pueden atravesar la membrana celular sin problema; por tanto, los receptores de estas hormonas se encuentran en el interior de la célula, en concreto en el núcleo.

Las hormonas con naturaleza hidrofóbica son las hormonas esteroideas, derivadas del colesterol, y las hormonas tiroideas, formadas a partir del aminoácido tirosina. Su mecanismo de actuación difiere en algunos aspectos del de las hormonas solubles:

- No pueden ser almacenadas en vesículas, por lo que la célula endocrina las sintetiza en el momento en el que deben ser secretadas.
- No son solubles en plasma, por lo que deben unirse a proteínas transportadoras para poder llegar a su tejido diana. Esta unión hace que la vida media de las hormonas hidrofóbicas sea algo más larga que la de las hormonas solubles.
- Atraviesan la membrana celular y se unen a sus receptores en el interior del núcleo. La unión hormona-receptor provoca un cambio estructural en el receptor que le permite unirse al DNA en regiones reguladoras de la expre-

CONCEPTOS CLAVE

- En la mayoría de los casos los **receptores nucleares** funcionan como factores de transcripción que se unen al DNA regulando la expresión de distintos genes celulares, y de esta forma la célula sintetiza las proteínas necesarias para la respuesta celular.

Powered by CamScanner

sión génica, conocidas como elementos de respuesta a hormonas. Esta unión puede activar o suprimir la expresión de distintos genes, por lo que la respuesta celular es más lenta que en el caso de hormonas solubles que regulan actividades enzimáticas.

Segundos mensajeros y proteínas efectoras llevan a cabo las órdenes de la señal

¿Qué características tiene un segundo mensajero distintas a las de otras moléculas que participan en la transmisión de la señal?

Una vez que se ha producido la transducción de la señal desde el exterior celular al interior gracias a los mecanismos explicados en el anterior apartado, el siguiente paso es la activación secuencial de **enzimas efectoras** que se van a encargar de amplificar y divergir la señal. El receptor es capaz de activar varias enzimas efectoras que, a su vez, activarán a otras, y éstas a otras, de tal forma que en cada paso de activación se incrementa el número de enzimas implicadas consiguiendo una rápida amplificación y la activación coordinada de distintas actividades enzimáticas, que finalmente son las ejecutoras de la respuesta celular.

En muchos casos, estas enzimas efectoras generan **segundos mensajeros**, pequeñas moléculas (AMPc, diacilglicerol, inositol-trifosfato), o provocan la entrada de iones como el Ca^{2+}, capaces de moverse con libertad por el citoplasma y así regular la actividad de varias proteínas encontradas en distintas localizaciones de la célula, e incluso pasar a las células vecinas a través de uniones comunicantes. En otros casos es la propia enzima efectora la que se traslada a una localización subcelular concreta. Algunas quinasas de la familia MAPK, de las que se ha hablado anteriormente, sólo cuando son activadas son capaces de viajar al interior del núcleo y allí iniciar los eventos que van a conducir a la progresión del ciclo celular (**Recuadro 9-2**).

CONCEPTOS CLAVE

- Las proteínas implicadas en la señalización celular se conocen como **interruptores moleculares** ya que pueden encontrarse en un estado activo (*on*) o inactivo (*off*).
- Muchas proteínas implicadas en la señalización celular (receptores y enzimas efectoras) se encuentran distribuidas por **todos los tipos celulares**, pero otras pueden ser específicas ya que llevarán a cabo una función **exclusiva del tipo celular** que las exprese.

A continuación se describirán los ejemplos más comunes de enzimas efectoras, pero antes es importante señalar que cualquier suceso de activación (por ejemplo la entrada de GTP en las proteínas G o la fosforilación de quinasas) va a tener su correspondiente mecanismo de inactivación (la hidrólisis del GTP o la desfosforilación de las quinasas por enzimas fosfatasas). Todas las proteínas implicadas en la señalización celular, incluidos los receptores, van a presentar dos posibles estados, *on* y *off*, por lo que muchas veces reciben el nombre de **interruptores moleculares** (Fig. 9-5). Una vez que el ligando se ha unido al receptor y se han iniciado los distintos mecanismos de activación de una vía de señalización, paralelamente se van a iniciar los mecanismos de inactivación, permitiendo la terminación de la señal y que cada componente de la vía vuelva a su estado original y esté preparado ante la posible llegada de una nueva señal.

Se encuentran ampliamente distribuidas por todos los tipos celulares las siguientes enzimas efectoras:

Quinasas. Sin duda alguna las proteínas de señalización que mejor se conocen son las que presentan actividad quinasa. La fosforilación fue uno de las primeras modificaciones postraduccionales de proteínas en identificarse y esto provocó que

RECUADRO 9-2. Transmisión de señales

Los mecanismos que utilizan las proteínas efectoras para transmitir la señal pueden basarse en:

- Interacciones directas entre proteínas; éstas pueden ser activadoras, como la asociación entre Gαs y adenilato ciclasa, o inhibidoras, como la asociación entre PKA y su subunidad reguladora.
- Generación de segundos mensajeros por proteínas con actividad enzimática, como las adenilato ciclasas o las fosfolipasas.
- Movimiento de iones que van a afectar a la actividad de otras proteínas.
- Modificaciones covalentes reversibles llevadas a cabo por proteínas con actividad enzimática, como las quinasas.
- Modificaciones irreversibles, como cortes proteolíticos o degradación de proteínas.
- Cambios en la localización subcelular, como puede ser la exportación/importación de un factor de transcripción desde el núcleo al citosol.

Powered by CamScanner

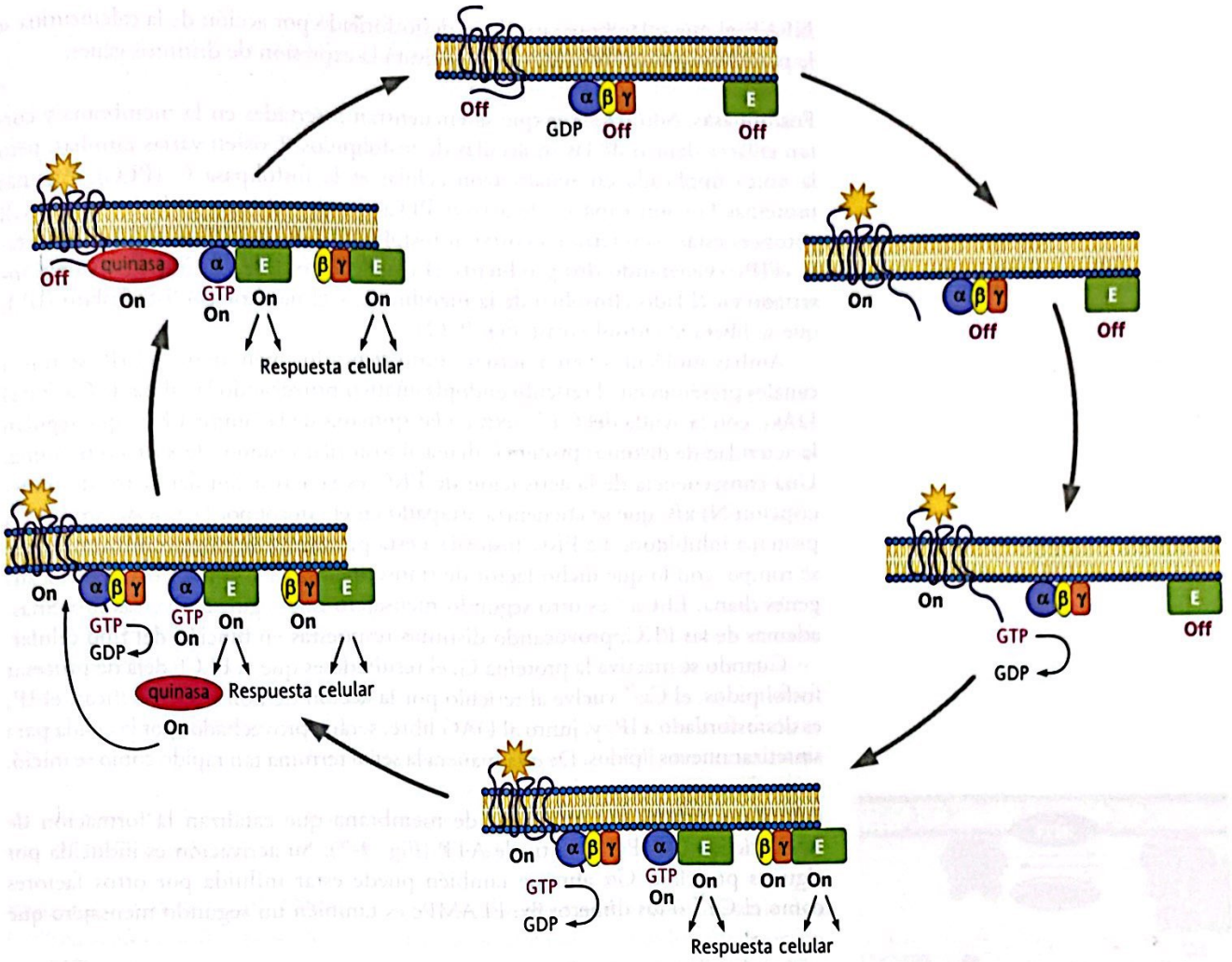


Figura 9-5. Todas las proteínas implicadas en la señalización celular funcionan como interruptores moleculares. En ausencia de señal, todas las proteínas de una vía de señalización estarán inactivas (*off*). Una vez que llega la señal se produce la activación secuencial de los distintos componentes de la vía (*on*), lo que va a llevar a la ejecución de la respuesta celular. El tiempo que permanecen activos los distintos participantes (receptor + enzimas efectoras + enzimas diana) dependerá de los mecanismos de inactivación, que son desencadenados por la propia vía de señalización. Los receptores acoplados a proteínas G son fosforilados e inactivados por quinasas específicas, los receptores con actividad tirosina quinasa son desfosforilados e inactivados por fosfatasas específicas, y los canales iónicos suelen estar programados para cerrarse al poco tiempo de abrirse: la concentración de iones retornará a las condiciones iniciales gracias al trabajo de bombas ATPasa. De la misma forma que los receptores vuelven a su estado inactivo, también lo hacen las proteínas efectoras a través de distintos mecanismos. En el caso de las proteínas G, la subunidad Gα transforma el GTP en GDP, sufriendo de nuevo un cambio conformacional que le impide activar a sus enzimas diana y le obliga a reasociarse al dímero βγ.

la mayoría de los científicos del campo de la biología molecular centraran su atención en el estudio de las quinasas, que son las proteínas que llevan a cabo dichas fosforilaciones. Se han descrito quinasas implicadas en señalización que fosforilan específicamente residuos de serina y treonina (PKA, PKC, MAPK, etc.), de tirosina (receptores con actividad tirosina quinasa, Src, JAK, etc.) y fosfolípidos (PI3K). Prácticamente en cualquier vía de señalización hay una o varias quinasas implicadas. El papel específico que lleva a cabo cada una se detallará posteriormente.

Fosfatasas. Las fosfatasas rompen los enlaces que mantienen unido el fosfato a distintas proteínas, con lo que revierten los efectos de las quinasas (Fig. 9-6). Por ejemplo, la proteína fosfatasa I se encuentra activada constitutivamente y desfosforila la mayoría de proteínas fosforiladas por PKA (quinasa que se activa en respuesta a AMPc, como se verá más adelante). La calcineurina es otra fosfatasa que se activa por unión de Ca^{2+}. Su diana mejor conocida es el factor de transcripción

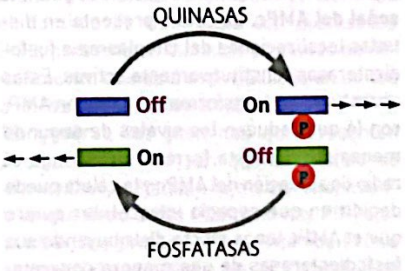


Figura 9-6. Las modificaciones covalentes reversibles regulan la activación/inactivación de proteínas de señalización. Ejemplo de activación de una enzima por fosforilación y desfosforilación.

Powered by CamScanner

NFAT, al que solamente cuando es desfosforilado por acción de la calcineurina se le permite el paso al núcleo, donde activará la expresión de distintos genes.

Fosfolipasas. Son enzimas que se encuentran insertadas en la membrana y cortan enlaces dentro de las moléculas de fosfolípidos. Existen varias familias, pero la única implicada en señalización celular es la fosfolipasa C (PLC). Algunas proteínas Gα son capaces de activar PLCβ (isotipo dentro de la familia PLC); entonces éstas comienzan a cortar al fosfolípido 1-fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2), generando dos productos, el diacilglicerol (DAG), que permanece insertado en el lado citosólico de la membrana, y el inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), que se libera al citosol (véase Fig. 9-12).

Ambas moléculas van a actuar como segundos mensajeros: el IP_3 se une a canales presentes en el retículo endoplasmático provocando la salida de Ca^{2+}; y el DAG, con la ayuda del Ca^{2+}, activa a las quinasas de la familia PKC, que regulan la actividad de distintas proteínas diana al fosforilar residuos de serina o treonina. Una consecuencia de la activación de PKC es la activación del factor de transcripción NFκB, que se encuentra atrapado en el citosol por la asociación de otra proteína inhibidora. La PKC fosforila a esta proteína y su interacción con NFκB se rompe, con lo que dicho factor de transcripción viaja al núcleo y activa a sus genes diana. El Ca^{2+} es otro segundo mensajero que regula a diversas proteínas, además de las PKC, provocando distintas respuestas en función del tipo celular.

Cuando se inactiva la proteína G, el resultado es que la PLCβ deja de procesar fosfolípidos, el Ca^{2+} vuelve al retículo por la acción de bombas específicas, el IP_3 es desfosforilado a IP_2 y, junto al DAG libre, serán aprovechados por la célula para sintetizar nuevos lípidos. De esta manera la señal termina tan rápido como se inició.

Adenilato ciclasa. Son proteínas de membrana que catalizan la formación de AMP cíclico (AMPc) a partir de ATP (Fig. 9-7). Su activación es inducida por algunas proteínas Gα aunque también puede estar influida por otros factores como el Ca^{2+} o los dímeros βγ. El AMPc es también un segundo mensajero que

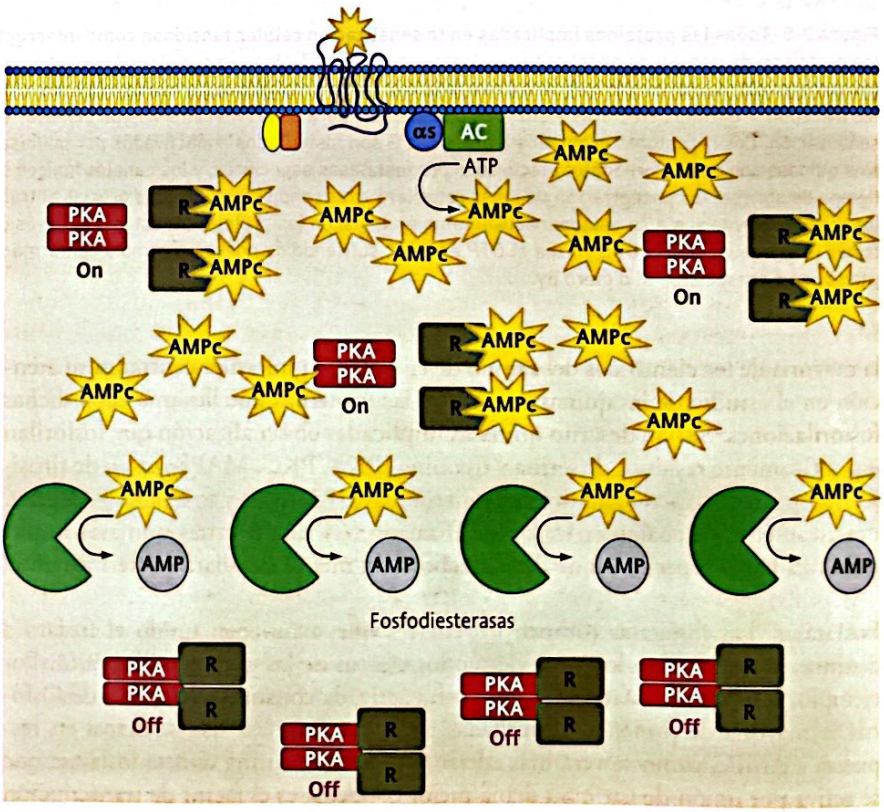


Figura 9-7. Las fosfodiesterasas regulan la señal del AMPc. La célula presenta en distintas localizaciones del citoplasma a fosfodiesterasas constitutivamente activas. Estas enzimas van a transformar el AMPc en AMP, con lo que reducen los niveles de segundo mensajero. De esta forma se restringe el radio de actuación del AMPc y la célula puede decidir en qué espacio intracelular quiere que el AMPc tenga efecto distribuyendo sus fosfodiesterasas de una manera concreta. Cuando el receptor y la proteína G se inactivan, las fosfodiesterasas son las encargadas de que los niveles de AMPc vuelvan a la situación inicial. AC: adenilato ciclasa; PKA: proteína quinasa dependiente de AMPc.

Si en todos los tipos celulares se han encontrado las mismas proteínas efectoras (PKA, AC, etc.), ¿por qué la respuesta celular es diferente en los diferentes tipos celulares?

Powered by CamScanner

se moverá libremente por el citosol activando a su principal diana, la quinasa de la familia PKA. Esta quinasa fosforila distintas proteínas en residuos de serina y treonina, regulando su actividad. Un ejemplo es el factor de transcripción CREB, que sólo inicia la expresión génica cuando está fosforilado por la PKA.

Otra diana del AMPc es un canal iónico que permite el paso de Na^+ iniciando el impulso nervioso. Este tipo de canal se encuentra exclusivamente en las células del epitelio olfativo (véase Fig. 9-11) y junto a ellos hay cientos de receptores acoplados a proteínas G, diseñados cada uno para identificar una sola molécula aromática. La presencia de alguna de estas moléculas aromáticas activará a su correspondiente receptor provocando la apertura del canal y la transmisión del impulso nervioso hasta el cerebro.

Fosfodiesterasas. Son enzimas que se encuentran activadas constitutivamente y se encargan de transformar nucleótidos cíclicos (AMPc o GMPc) en su correspondiente nucleósido monofosfato (AMP o GMP). De esta forma las fosfodiesterasas regulan negativamente la señalización de estos segundos mensajeros. La célula puede decidir la localización de sus fosfodiesterasas consiguiendo que la señal del AMPc no sea igual en toda la célula (compartimentalización de la señal) (véase Fig. 9-7).

Algunas proteínas G pueden activar a fosfodiesterasas, como las que están implicadas en el proceso de la visión. La rodopsina es un receptor acoplado a proteínas G exclusivo de células de la retina (conos y bastones) que no responde a ningún ligando sino a la presencia de la luz. Cuando la luz incide sobre el receptor, éste sufre un cambio de estructura que activa a la proteína G asociada, conocida como Gt o transducina. Una vez activada, la transducina activa fosfodiesterasas de GMPc. La disminución en los niveles de GMPc provoca el cierre de ciertos canales iónicos, con lo que las membranas celulares se hiperpolarizan. Para formar una imagen el cerebro interpreta el conjunto de impulsos que vienen de las distintas células sensoriales de la retina.

Proteínas con actividad GTPasa. Ya se ha descrito que las proteínas con actividad GTPasa actúan como interruptores moleculares, que son encendidos con la unión de GTP y ellos mismos se apagan al transformar este GTP en GDP (véase Fig. 9-4). Se han identificado dos tipos de GTPasas, las proteínas G heterotriméricas y las proteínas G monoméricas, ambas ancladas a la membrana por la unión con ácidos grasos. Aparte de la diferencia en el número de subunidades, las proteínas G monoméricas no son activadas directamente por el receptor sino por otras proteínas intermedias. La familia Ras es un conjunto de GTPasas que se activan por receptores de factores de crecimiento y participan en la activación de la vía MAPK (véase Fig. 9-13), de ahí su importancia en regular procesos de proliferación. Otra de las respuestas celulares mejor caracterizada donde participan las proteínas G monoméricas es la migración celular. La activación de estas proteínas en respuesta a distintos receptores provoca la activación de otras que conjuntamente llevarán a cabo la reorganización del citoesqueleto, necesaria para el movimiento celular.

Fosfoinositol-3-quinasas (PI3K). Estas quinasas actúan sobre el fosfolípido de membrana PIP_2 fosforilando el carbono 3 del inositol, con lo que se genera PIP_3 (Fig. 9-8): ahora, muchas proteínas de señalización que presentan un dominio específico de unión a PIP_3 (dominio de homología con pleckstrina PH) quedarán enganchadas a la membrana y serán activadas. Un ejemplo es la quinasa PDK que activará a la quinasa PKB (también conocida como Akt), la cual desempeña un papel fundamental en la supervivencia, al frenar los mecanismos de apoptosis y acelerar la síntesis de proteínas (véase Fig. 9-13). El mismo receptor que activa PI3K inicia rutas paralelas que activan a la fosfatasa PTEN, ésta desfosforila a PIP_3 y la señal terminará apagándose. Los receptores de factores de crecimiento, además de activar la vía de MAPK, también inician la vía PI3K/PKD/PKB, contribuyendo a la supervivencia celular. Receptores acopla-

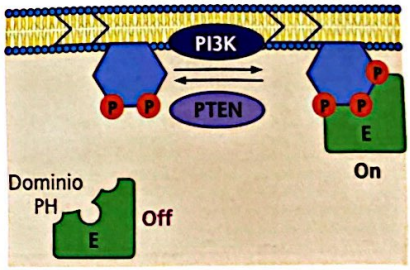


Figura 9-8. Diversas proteínas dependen de la presencia de lípidos fosforilados en membrana para poder llevar a cabo su función. La llegada de distintas señales puede activar a la enzima fosfoinositol-3-quinasa (PI3K), la cual fosforila específicamente al fosfolípido 1-fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2). Durante varios años no se supo qué sentido práctico tenían estas fosforilaciones de lípidos de la membrana plasmática. Finalmente se identificó el dominio de homología con pleckstrina (PH), presente en distintas proteínas de señalización, que está especializado en unirse a 1-fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP_3). En general, las proteínas que presentan dominios PH sólo son activas cuando se encuentran ancladas a la membrana, mientras que si no actúa PI3K y no hay PIP_3 disponible, las proteínas con dominios PH se encontrarán inactivas en el citosol. Las mismas señales que activan a PI3K activan los mecanismos de regulación negativa y terminación de la señal. En este caso se activa la fosfatasa PTEN, que convierte PIP_3 en PIP_2 nuevamente.

Powered by CamScanner

dos a proteínas G también son capaces de activar estas dos vías participando así en los mecanismos que disparan la división celular.

Quinasas que responden a factores de crecimiento (MAPK). Ésta es una familia de quinasas capaces de fosforilar serinas y treoninas. Ellas mismas tienen que ser fosforiladas en estos residuos para ser activadas y algunas son capaces de autofosforilarse. Existen varias subfamilias de MAPK que participan en multitud de procesos, siendo la progresión del ciclo celular uno de los mejor caracterizados. Cada subfamilia presenta un conjunto de quinasas que se activan en cadena obteniéndose una rápida amplificación de la señal: MAPKKK → MAPKK → → MAPK (véanse Figs. 9-12 y 9-13). Cada quinasa activa a la siguiente de la cadena, y también activa o inhibe muchas otras proteínas diana. En general la última quinasa de la vía (MAPK) es capaz de introducirse en el núcleo y activar la expresión de proteínas necesarias para entrar en mitosis. Estas quinasas se identificaron como dianas de receptores de factores de crecimiento pero, en la actualidad, se han descrito multitud de receptores capaces de activarlas y muchos otros procesos en los que intervienen, aparte del ciclo celular y la supervivencia.

Vía JAK/STAT. Las proteínas JAK son quinasas que fosforilan residuos de tirosina y se encuentran permanentemente unidas a los receptores de citoquinas (moléculas señalizadoras que participan en la respuesta inmune). Estos receptores carecen de actividad enzimática propia pero el mecanismo es similar al descrito anteriormente para los receptores con actividad tirosina quinasa: cuando el ligando se une a su receptor, éste se asocia con otro del mismo tipo y las quinasas JAK quedan lo suficientemente cerca como para fosforilarse una a la otra (transactivación) (Fig. 9-9). Una vez activadas, las JAK también fosforilan al receptor creando puntos de unión para los factores de transcripción STAT, que permanecían inactivos en el citosol. El factor STAT unido al receptor se fosforila por JAK, y ahora dos moléculas de STAT fosforiladas son capaces de formar un dímero que se transporta al núcleo, donde activará la expresión génica.

¿Qué ocurrirá si se bloquea la función de JAK? ¿En qué punto se bloquea la ruta de señalización? ¿Y si lo que se bloquea es la función de STAT?

Calmodulina. Es una proteína ampliamente distribuida y muy conservada. Se puede encontrar tanto en células animales como vegetales y su función es la de actuar como un receptor intracelular de Ca^{2+}. Esta proteína no tiene actividad enzimática pero es capaz de unirse al Ca^{2+}, lo que dispara un cambio conformacional. Esta nueva estructura permite que la calmodulina se una a distintas proteínas intracelulares y regule su función (véase Fig. 9-12). Existe un conjunto importante de quinasas cuya activación depende de la unión con Ca^{2+}/calmodulina; a su vez, estas quinasas fosforilan residuos de serina y treonina, modulando

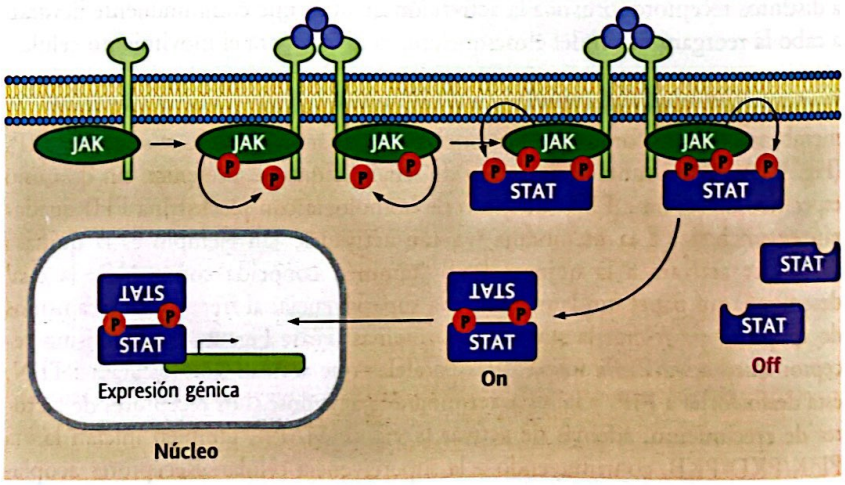


Figura 9-9. La vía de señalización JAK/STAT. Distintos receptores, como los de quimioquinas, se encuentran asociados a las tirosina quinasas JAK. Tras la unión de la señal con su receptor se produce la dimerización de receptores y la transactivación de las quinasas JAK: una fosforila a la otra y fosforilan el dominio citosólico del receptor. Las tirosinas fosforiladas del receptor son reconocidas por dominios SH2 presentes en los factores de transcripción STAT. Dichos factores de trancripción se encuentran inactivos en el citosol pero, al unirse a las tirosinas fosforiladas del receptor, ellos mismos son fosforilados por JAK. Dos moléculas de STAT fosforiladas pueden formar un dímero que rápidamente es transportado al núcleo, donde activará la transcripción de diversos genes. Las quimioquinas estimulan la migración de los leucocitos, por eso la vía JAK/STAT tiene un papel fundamental en la respuesta inmune e inflamatoria, pero también en muchos otros procesos fisiológicos.

Powered by CamScanner

la función de proteínas dianas. Por tanto, la respuesta celular inducida por el Ca^{2+} dependerá del conjunto de proteínas diana sensibles a Ca^{2+}/calmodulina presentes en la célula.

En ausencia de señales, la concentración de Ca^{2+} en el citosol es muy inferior a la concentración en el exterior celular y en el retículo endoplasmático; de esta forma se genera un potente gradiente electroquímico. Cuando distintos receptores activan canales de Ca^{2+} el movimiento de los iones es tan rápido que la concentración en el citosol aumenta unas 1.000 veces; esto activa a la calmodulina y a otras proteínas sensibles a Ca^{2+}, como las PKC, desencadenando la respuesta celular. Para finalizar la señal, la célula dispone de bombas ATPasas en la membrana plasmática y en la del retículo que eliminan el Ca^{2+} del citosol, con lo que se recuperan las concentraciones iniciales y se desactivan las proteínas sensibles a este ion. La activación de estas bombas depende de Ca^{2+}/calmodulina, por lo que el Ca^{2+} activa los mecanismos necesarios para la terminación de la señal.

En este apartado se han descrito algunos ejemplos de las enzimas efectoras más ampliamente distribuidas en diferentes tipos celulares y, por tanto, mejor caracterizadas. Existen muchos más ejemplos de proteínas implicadas en la señalización y cada vez se descubren nuevos participantes y nuevas funciones que no estaban descritos. Por otro lado, aunque la fosforilación es el tipo de modificación covalente en las proteínas mejor estudiado, también se han descrito otros tipos (metilaciones, acetilaciones, ubiquitinaciones, cortes proteolíticos, etc.) que, al igual que la fosforilación, sirven para regular la actividad de distintas proteínas, entre otras aquéllas implicadas en la señalización celular.

Cada vez se dispone de más información sobre las innumerables rutas de señalización que se activan en las células. La diversidad de rutas es enorme, puesto que cada receptor activa varias simultáneamente al ser capaz de activar distintas enzimas, y cada enzima efectora también puede ser activada por varios receptores de distinta clase. Por otro lado, dependiendo del tipo celular, un mismo receptor puede desencadenar distintas rutas de señalización, ya que tendrá a su alcance distintas enzimas efectoras. La historia se complica, puesto que en cada tipo celular las enzimas efectoras influirán en la actividad de distintas proteínas diana dando lugar a diversas respuestas celulares (**Recuadro 9-3**).

Ventajas de los sistemas de señalización celular

El sistema que las células han diseñado para comunicarse (transducción de señales + enzimas efectoras y/o segundos mensajeros) ha definido ciertas ventajas o características funcionales:

- Los segundos mensajeros y muchas de las enzimas efectoras son capaces de moverse libremente por el citosol, con lo que se consigue **transportar** y **distribuir la señal** desde el punto donde se originó (la membrana) hasta cualquier región de la célula.
- El hecho de que las moléculas implicadas en señalización trabajen en cadena, donde la activación de una va a provocar la activación de la siguiente, tiene un claro objetivo: la **amplificación de la señal**. Un único receptor es capaz de activar varias moléculas de enzima efectora en poco tiempo. Por

CONCEPTOS CLAVE

- Las características que hacen eficaz el sistema de señalización celular son:
  - Transporte y difusión de la señal mediante proteínas efectoras y segundos mensajeros.
  - Amplificación de la señal mediante el trabajo en cadena.
  - Divergencia de la señal, ya que cada proteína efectora tiene varias moléculas diana.
  - Sistema de regulación negativa

RECUADRO 9-3. Alteraciones en la señalización

Numerosas patologías como el cáncer, la diabetes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, etc. son consecuencia de alteraciones en las rutas de señalización. Estas alteraciones pueden ser consecuencia de defectos funcionales del receptor o de las proteínas efectoras implicadas en la ruta, de cambios en los niveles de estos participantes o de segundos mensajeros, de fallos en los sistemas de regulación negativa que se encargan de terminar la señal, o una mezcla de todos estos motivos.

Powered by CamScanner

ejemplo, un único GPCR puede activar varias proteínas G en el transcurso de tiempo que se mantiene activo, y cada una de estas proteínas G va a activar a varias adenilato ciclasas (que generan AMPc) hasta que se inactive. Por tanto, el número de proteínas implicadas en cada paso crece exponencialmente y se consigue una rápida amplificación de la señal (Fig. 9-10). Lo mismo ocurre con las cascadas de quinasas como las de MAPK, donde cada quinasa fosforila y activa múltiples moléculas de quinasa diana.

- Cada segundo mensajero o enzima efectora no tiene una única enzima diana sino varias, con lo que se obtiene una **divergencia de la señal** (véase Fig. 9-10), y, de forma simultánea, se van a iniciar distintos procesos celulares que en conjunto llevan a la respuesta celular. Algunos ejemplos de estos procesos ya se han comentado:
  - Activación/inhibición de factores de transcripción, con lo que se regula la expresión de los genes.
  - Activación/inhibición de enzimas implicadas en procesos como el metabolismo, la regulación del ciclo celular o el inicio de la apoptosis.
  - Activación/inhibición de proteínas que modifican el citoesqueleto, por lo que son actores principales en procesos como la migración, la contracción, la secreción de vesículas o cambios en la morfología necesarios para la diferenciación celular (por ejemplo, la extensión de la membrana plasmática para formar el axón de neuronas).
- El diseño en cadena junto con la divergencia de la señal se completa con el desarrollo de distintos sistemas de **regulación negativa** (véase Fig. 9-10). Cada eslabón de la cadena se encarga de transmitir la señal iniciando los mecanismos que llevan a la respuesta celular, pero también aquéllos que van a parar la transmisión de la señal, como una forma de retrocontrol negativo. Por tanto, la regulación negativa se presenta en todos los niveles dentro de la ruta de señalización (al nivel del receptor, de las proteínas efectoras y de las proteínas diana), y la célula es capaz de modular los distintos mecanismos de activación/inhibición obteniendo distintos grados de potencia en la transmisión de la señal y, en consecuencia, distintas respuestas.

? Enumerar al menos tres mecanismos por los que se termina una señal y tres mecanismos por los que se amplifica.

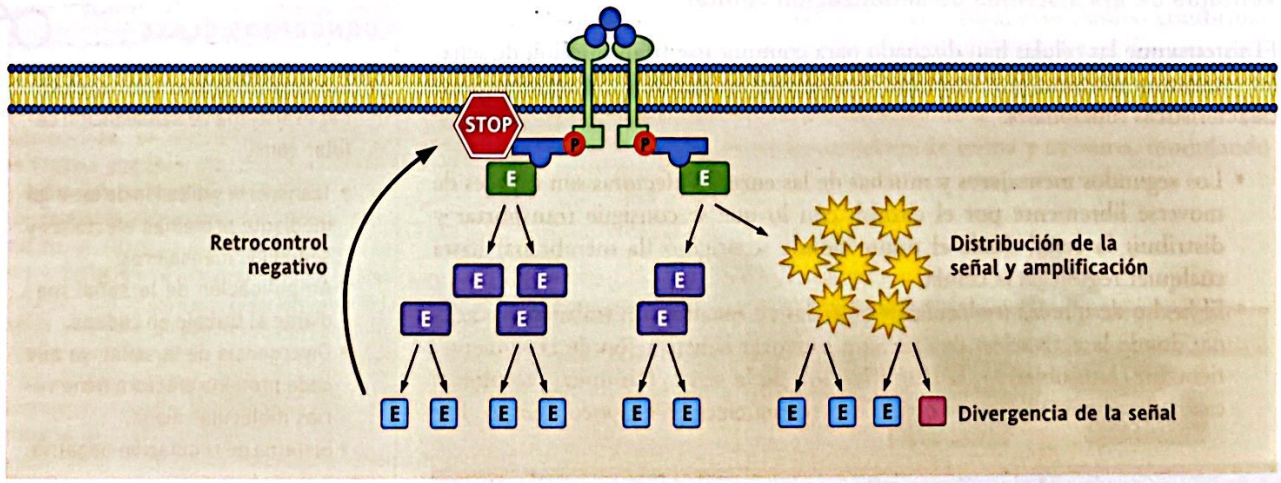


Figura 9-10. Ventajas de los mecanismos de señalización celular. Los distintos mecanismos de transducción de señales descritos hasta ahora presentan varias características comunes. En primer lugar son sistemas que permiten una rápida amplificación de la señal. Cada receptor activado en la membrana va a activar en muy poco tiempo a varias enzimas efectoral, y éstas, a su vez, activarán a muchas otras enzimas, directamente o a través de la generación de segundos mensajeros, consiguiendo la amplificación de la señal. En segundo lugar se obtiene una divergencia de la señal, ya que cada receptor puede activar a más de un tipo de enzima efectora y éstas a muchos tipos de proteínas diana. Con esta divergencia se consigue activar en paralelo y de forma coordinada todas las proteínas necesarias para la respuesta celular. Por último, todas las vías de señalización activan distintas rutas encargadas de terminar la señal, es decir, se inician distintos sistemas de regulación negativa que van a inactivar tanto al receptor como a las enzimas encargadas de propagar la señal.

Powered by CamScanner

RUTAS DE SEÑALIZACIÓN

CONCEPTOS CLAVE

- Las **enzimas efectoras** se encuentran en el comienzo de la ruta de señalización y las **enzimas diana** al final.

En los apartados anteriores se ha presentado a los distintos participantes en la comunicación celular. A continuación se describirán de forma esquemática algunos ejemplos de rutas de señalización iniciadas por la unión de un ligando a los receptores de membrana y qué consecuencias tienen en distintos tipos celulares. Se entiende como ruta de señalización la secuencia lineal de proteínas que son activadas en respuesta a la señal. Esta secuencia comienza en el receptor y se transmite de unas proteínas a otras. Las enzimas que se encuentran en el comienzo de la ruta suelen ser comunes a distintos tipos celulares y son las que se denominan enzimas efectoras, mientras que las enzimas que se encuentran al final de la ruta pueden ser muy diferentes según el tipo celular y se conocen como enzimas diana. Por supuesto, en una ruta de señalización cada enzima es diana de la enzima anterior y efectora sobre la siguiente; por lo tanto, esta clasificación puede ser algo confusa.

Rutas de señalización iniciadas por receptores acoplados a proteínas G

CONCEPTOS CLAVE

- En mamíferos se han descrito cerca de 1.000 **genes** distintos de receptores acoplados a proteínas G. Cada uno de los receptores codificados por estos **genes** tiene una función específica que dependerá del **agonista** que lo active, de la proteína G a la que esté acoplado y de las **enzimas** y proteínas con las que **interaccione**, así como de los mecanismos que lo **inactiven** terminando su señal.

Los receptores acoplados a proteínas G provocan la activación de éstas al inducir el intercambio de GDP por GTP en el centro activo de la subunidad α. Estos receptores están implicados en prácticamente cualquier proceso fisiológico, por lo que la diversidad de ligandos que reconocen es enorme. Se han identificado moléculas de naturaleza lipídica, péptidos donde se incluyen algunos neurotransmisores, hormonas, iones, etcétera.

Además de la diversidad de receptores (cerca de 1.000 genes distintos en mamíferos) también existen distintos tipos de subunidades α, β y γ que se combinan para dar lugar a las proteínas G heterotriméricas. Existen cuatro subfamilias de proteínas G que se diferencian en el tipo de subunidad Gα; ésta puede ser Gαs, Gαi, Gαq y Gα12, y cada una de ellas está especializada en la activación de unas enzimas efectoras concretas. En la figura 9-11 se describe cómo las rutas iniciadas por receptores acoplados a proteínas de la familia Gαs activan la producción de AMPc, mientras que los receptores acoplados a Gαi tienen el efecto contrario:

1. La unión del ligando al receptor lo activa y éste activa a las proteínas G. La subunidad Gαs, libre del dímero βγ, se une directamente a la adenilato ciclasa (AC) y la activa, incrementando así los niveles de AMPc intracelulares.
2. Solamente en células del epitelio olfativo existe un canal de Na^+ regulado por la unión a AMPc que iniciará un impulso nervioso.
3. La quinasa PKA, cuya distribución es ubicua, está formada por cuatro subunidades, dos reguladoras y dos catalíticas. En ausencia de AMPc, las cuatro subunidades forman un complejo inactivo. La unión de AMPc con la subunidad reguladora rompe el complejo dejando libres a las subunidades catalíticas, que van a fosforilar distintos sustratos dependiendo de la célula.
4. La adrenalina es una hormona secretada por la glándula suprarrenal y algunas neuronas en situaciones de estrés, que media la respuesta «lucha o huida». Ante alguna sorpresa, el organismo se prepara para responder, y lo primero que hace es incrementar los niveles de glucosa en sangre y la frecuencia cardíaca para que todas las células dispongan de una fuente de energía necesaria para la lucha o para la huida. En células del hígado o del músculo, la ruta iniciada por la adrenalina lleva a la activación de la quinasa PKA, que va a fosforilar enzimas metabólicas; de esta forma se inhibe la síntesis de glucógeno a la vez que se activa la degradación. Así, las células hepáticas liberarán glucosa al torrente sanguíneo, desde donde se repartirá por todos los tejidos, y las células musculares la tendrán a su disposición por si fuera necesario generar ATP para la contracción muscular.

Powered by CamScanner

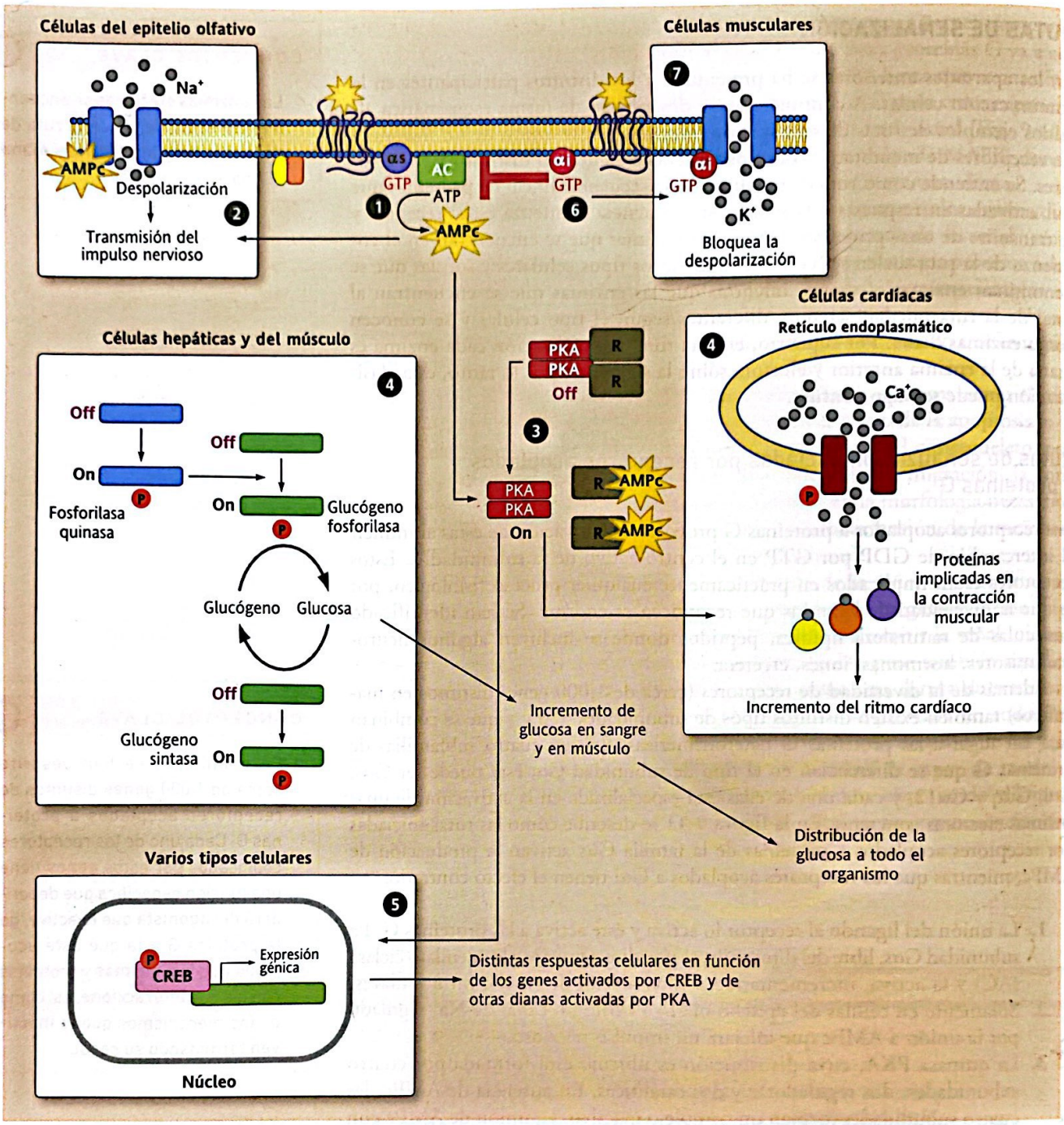


Figura 9-11. Activación de receptores acoplados a Gαs o Gαi. (1) La unión del agonista (p. ej. la adrenalina) al receptor conduce a la activación de la proteína Gαs y ésta, a su vez, activa a la adenilato ciclasa (AC), con lo que rápidamente se incrementa la concentración de AMP cíclico (AMPc). **(2)** El AMPc provoca la apertura de canales de Na^+ en el epitelio olfativo iniciando así la transmisión del impulso nervioso. **(3)** En varios tipos celulares el AMPc activa a la quinasa PKA. **(4)** Dependiendo del tipo celular, la PKA modulará la actividad de distintas proteínas iniciando así una respuesta celular específica. **(5)** La PKA tambien actúa sobre factores de transcripción regulando así la expresión génica. **(6)** La activación de proteínas Gαi conduce a que estas proteínas inhiban a la adenilato ciclasa regulando la concentración de AMPc. **(7)** Otro efector de las proteínas Gαi son los canales de K^+ presentes en células musculares; su apertura en respuesta a distintas señales modula la contracción.

En cambio, en las células cardíacas la activación de PKA por la adrenalina va a provocar que esta quinasa fosforile y abra canales de Ca^{2+} presentes en el retículo. El Ca^{2+} fluye al citosol, donde va a desencadenar la contracción de las células cardíacas aumentando el ritmo cardíaco y favoreciendo la distribución de glucosa y oxígeno. La adrenalina provocará otros efectos como la vasodilatación en el músculo esquelético, la relajación bronquial o la dilatación de la pupila.

Powered by CamScanner

5. En distintos tipos celulares la PKA fosforila a la proteína CREB aumentando su actividad transcripcional. Dicha proteína se une a regiones de DNA conocidas como elementos de respuesta a AMPc (CRE) activando la expresión de varios genes.
6. La diversidad de respuestas celulares inducida por la adrenalina se debe tanto a la presencia de distintas proteínas diana para PKA como a la existencia de varios receptores para adrenalina. Algunos de ellos no están acoplados a subunidades Gαs sino a Gαi, cuyo efecto es totalmente opuesto: inhibe a la adenilato ciclasa reduciendo los niveles de AMPc (en la célula hay fosfodiesterasas que se encargan de transformar rápidamente el AMPc en AMP). Esta inhibición la llevan a cabo tanto la subunidad Gαi como los dímeros βγ a los que se asocia. Como se ha explicado, la adrenalina es una hormona que va a provocar incrementos en los niveles de AMPc al fijarse a receptores acoplados a Gαs llamados β-adrenérgicos. Existe otro tipo de receptores también activados por adrenalina llamados α_2-adrenérgicos, los cuales están acoplados a Gαi. De esta forma la adrenalina puede desencadenar distintas respuestas en diferentes tipos celulares dependiendo del tipo de receptores presentes en la membrana celular. Incluso en una misma célula los niveles de AMPc se modularán en función del tipo y número de receptores adrenérgicos que expresen, obteniéndose distintas respuestas en cada situación.
7. Además de su función inhibitoria sobre la producción de AMPc, las subunidades Gαi también son capaces de regular un tipo de canal de K^+ presente en células musculares. Estas células presentan receptores de acetilcolina acoplados a proteínas G (receptores muscarínicos de acetilcolina M-AchR). La acetilcolina es un neurotransmisor capaz de activar distintos receptores. En células neuronales existen canales de Na^+ dependientes de acetilcolina (receptores de acetilcolina nicotínicos N-AchR), y la llegada de este neurotransmisor provoca la apertura de los canales, con lo que tiene lugar la propagación del impulso nervioso. También en células del músculo esquelético encontramos estos mismos receptores nicotínicos de acetilcolina, de tal forma que cuando en una motoneurona se propaga el impulso nervioso y éste llega a la sinapsis con la célula muscular, la neurona libera acetilcolina, que activa a los receptores de la célula muscular. Así se produce la entrada de Na^+ y la despolarización de la membrana muscular, que conducirá a la contracción por un mecanismo dependiente de Ca^{2+}. Tras su activación la subunidad Gαi es capaz de unirse al canal de K^+ provocando su apertura. El objetivo es dificultar la despolarización de la membrana, y por este motivo la acetilcolina puede tener efectos relajantes en células musculares.

CONCEPTOS CLAVE

- Las rutas que se inician por la unión de un ligando a **receptores acoplados a la familia Gαs** activan la producción de AMPc.
- Los **receptores acoplados a Gαi** inhiben la síntesis de AMPc.
- La **adrenalina** se puede unir a receptores acoplados a Gαs y a Gαi pudiendo desencadenar respuestas diferentes dependiendo del tipo de receptor presente en la membrana de dicha célula.

Otra subfamilia de proteínas G es la conocida como Gαq. En la figura 9-12 se describe cómo estas proteínas a través de la activación de PLCβ desencadenan la salida del Ca^{2+} almacenado en el retículo endoplasmático.

El Ca^{2+} actúa como segundo mensajero en una amplia variedad de respuestas donde destacan la secreción de vesículas, la contracción nerviosa y la proliferación. En los dos primeros procesos, el impulso nervioso llega a la célula y provoca la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje. Este ion influye sobre distintas proteínas que trabajan en la maquinaria encargada de la secreción o de la contracción.

Los canales sensibles a voltaje sólo se encuentran en células con excitabilidad nerviosa. Pero existe otro sistema, con una distribución ubicua, que dispara la entrada de Ca^{2+} en el citosol: se trata de los receptores acoplados a proteínas Gαq.

1. Cuando esta subunidad es activada por el receptor, ella misma va a activar a la fosfolipasa Cβ, con lo que comienza a generarse DAG e IP_3.
2. Como se ha comentado en anteriores apartados, el IP_3 se une a canales de Ca^{2+} presentes en la membrana del retículo y provoca su apertura, con lo que la concentración de Ca^{2+} en el citosol aumenta considerablemente.

CONCEPTOS CLAVE

- Los **receptores acoplados a Gαq** desencadenan la salida de Ca^{2+} del retículo endoplasmático hacia el citosol.
- El **Ca^{2+}** activa a diferentes proteínas efectoras como la PKC, la calmodulina y la calcineurina, que desencadenan respuestas celulares muy diversas.

Powered by CamScanner

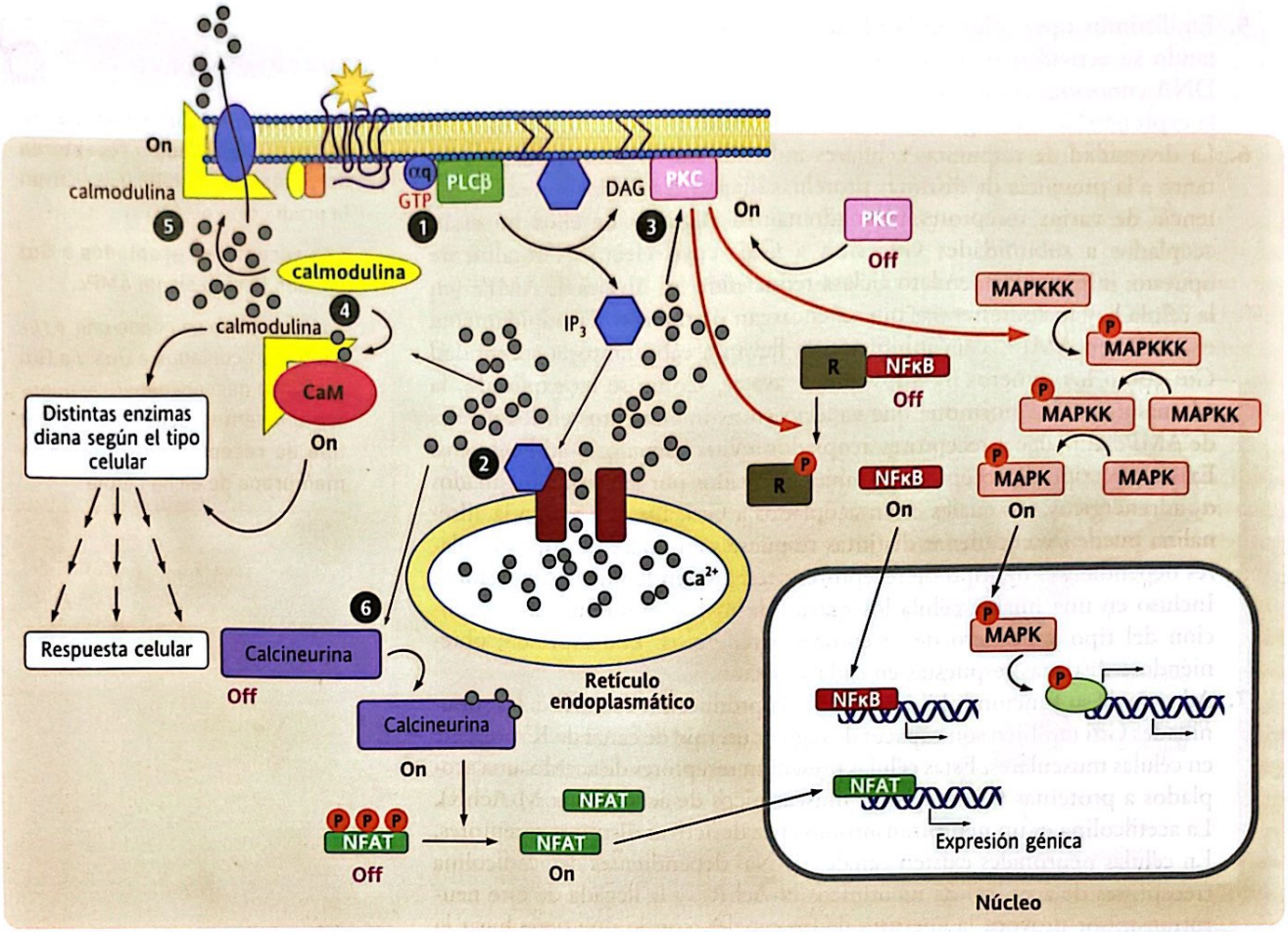


Figura 9-12. La activación de receptores acoplados a Gαq provoca la salida del Ca^{2+} almacenado en el retículo endoplasmático. (1) Las proteínas de la familia Gαq activan a la lipasa PLCβ. PLCβ hidroliza el lípido 1-fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato rindiendo diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). **(2)** IP_3 se mueve libremente por el citoplasma hasta unirse a canales específicos del retículo endoplasmático provocando su apertura y la salida del Ca^{2+} allí almacenado. **(3)** El DAG permanece unido a la membrana citoplasmática, donde se unirá y activará a las quinasas de la familia PKC. Para dicha activación también es necesario que el Ca^{2+} se una a estas proteínas. Ahora, la PKC regulará distintas proteínas de señalización como las quinasas MAPK o el factor de transcripción NFκB. **(4)** El Ca^{2+} libre en el citosol modula la actividad de múltiples proteínas como, por ejemplo, la calmodulina. Esta proteína a su vez presenta diversos efectores como las quinasas dependientes de Ca^{2+}/calmodulina (CaM). **(5)** La propia calmodulina es la encargada de restaurar las bajas concetraciones de Ca^{2+} en el citosol al activar bombas Ca^{2+}/ATPasas presentes en la membrana plasmática. **(6)** Otra diana celular del Ca^{2+} es la fosfatasa calcineurina, que desfosforila distintas proteínas como el factor de transcripción NFAT; una vez desfosforilado, NFAT es capaz de translocarse al núcleo y regular la expresión de distintos genes.

3. El Ca^{2+}, junto con el DAG, llevan a la activación completa de la quinasa PKC. Ésta fosforila diversos sustratos, entre los que se encuentra el factor de transcripción NFκB, y a quinasas de la familia MAPK. Conjuntamente, la activación de estas proteínas va a iniciar procesos de transcripción génica y la progresión del ciclo celular.
4. El Ca^{2+} también activa a la calmodulina, que se unirá a distintas proteínas modulando su actividad. Un conjunto importante de dianas de la calmodulina son las quinasas dependientes de Ca^{2+}/calmodulina (CaM), que van a fosforilar distintos sustratos desatando la respuesta celular.
5. También la calmodulina se encarga de activar los mecanismos necesarios para terminar la señal, al unirse y activar a una bomba ATPasa de Ca^{2+} presente en la membrana plasmática de todas las células eucariotas. Junto con la acción de otras bombas de Ca^{2+} del retículo los niveles de este ion vuelven a la situación inicial.
6. Otra proteína sensible a Ca^{2+} es la fosfatasa calcineurina, que, una vez activada por la unión con Ca^{2+}, va a desfosforilar al factor de transcripción NFAT permitiendo su translocación al núcleo.

Powered by CamScanner

Rutas de señalización iniciadas por receptores con actividad tirosina quinasa

CONCEPTOS CLAVE

- La **insulina** y diferentes **factores de crecimiento** inician la ruta de señalización a través de receptores con actividad tirosina quinosa.

Se han descrito varios tipos de receptores con actividad enzimática, como pueden ser receptores con actividad guanilato ciclasa (producen GMPc) o con actividad fosfatasa, pero los más abundantes y, por tanto, mejor conocidos, son los receptores con actividad tirosina quinasa. Dentro de este grupo encontramos a los receptores de factores de crecimiento y a otros como puede ser el receptor de insulina. En la figura 9-13 se describen algunas de las rutas que pueden ser iniciadas por el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF):

1. La llegada del agonista (factor de crecimiento epitelial, EGF) provoca la dimerización de dos receptores y esto induce que se fosforilen uno a otro (transactivación).
2. Varias proteínas señalizadoras son capaces de unirse a tirosinas fosforiladas a través de dominios llamados SH2. Un ejemplo es la proteína Shc, que carece de actividad enzimática pero cumple una función importante al unirse al receptor de EGF a través de su dominio SH2, constituyendo una plataforma donde se van a unir otras proteínas específicas. El receptor fosforila a Shc en tirosinas, y a estas tirosinas se unirá la proteína Grb2, también a través de su dominio SH2.

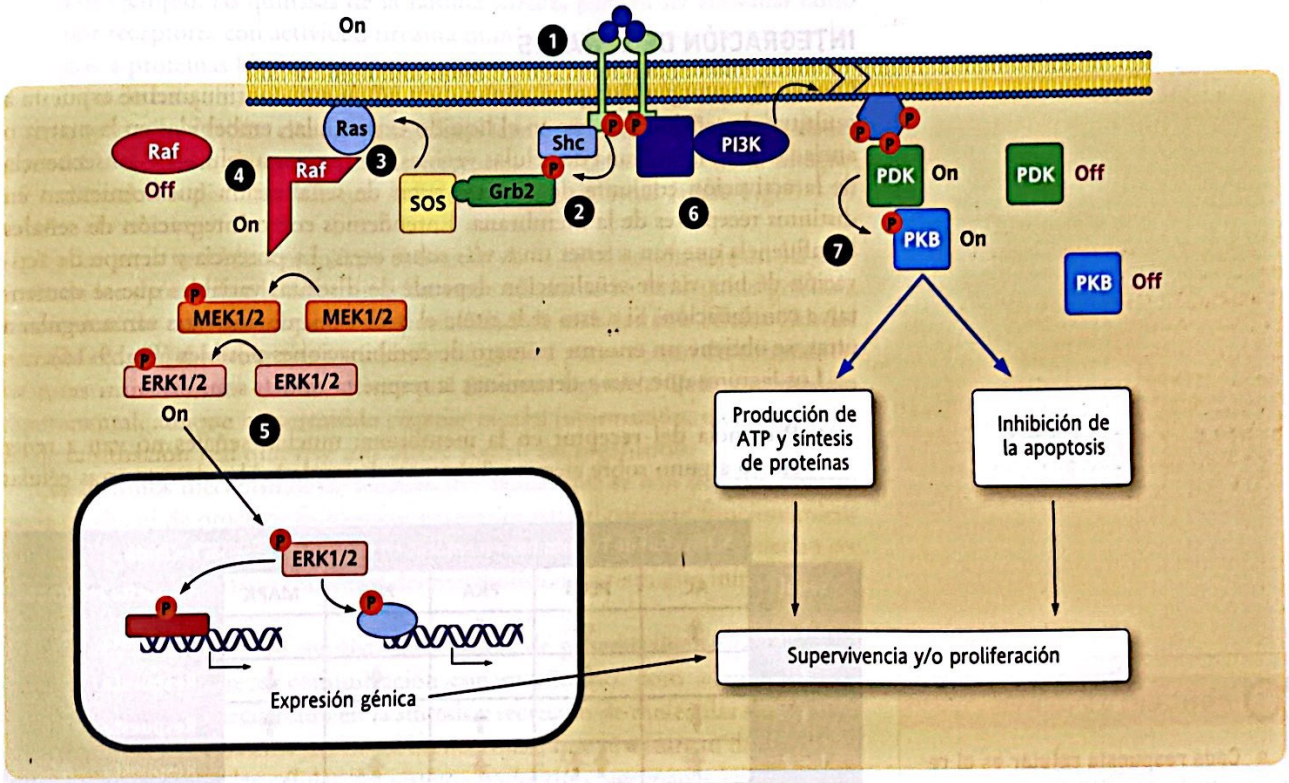


Figura 9-13. La activación de receptores de factores de transcripción inicia rutas de señalización que promueven supervivencia y/o proliferación. (1) La unión del agonista con su receptor específico permite la dimerización de dos receptores, lo que conduce a que estos receptores se fosforilen uno al otro (transactivación). **(2)** Los residuos fosforilados del receptor sirven de punto de anclaje para distintas proteínas, como la proteína andamio Shc, que a su vez se una a Grb2 y ésta al intercambiador de nucleótidos SOS. **(3)** SOS induce la salida de GDP y la entrada de GTP en la proteína GTPasa monomérica Ras, llevando a su activación. **(4)** Ras inicia la ruta de ERK1 y ERK2, quinasas que pertenecen a la familia MAPK (descritas en el apartado de segundos mensajeros y proteínas efectoras), al activar a Raf (primera quinasa de la ruta: MAPKKK), que activa a MEK 1 y MEK 2 (segundas quinasas de la ruta: MAPKK), y éstas activan a ERK1 y ERK2 (últimas quinasas de la ruta: MAPK). **(5)** ERK1 y ERK2, al igual que otras MAPK como p38, JNK, ERK5, etc., tienen múltiples efectores, como pueden ser factores de transcripción que iniciarán la expresión de genes necesarios para la progresión del ciclo celular. **(6)** La quinasa que fosforila PIP_2, llamada PI3K, también necesita unirse a residuos fosforilados en el receptor para que tenga lugar su activación. **(7)** PIP_2 es fosforilado por PI3K generándose PIP_3, que sirve como punto de anclaje para distintas proteínas de señalización, como la quinasa PDK, que ahora fosforila y activa a PKB, quinasa que modula multitud de proteínas implicadas en promover la síntesis de proteínas y la producción de ATP, así como inhibir la muerte celular o apoptosis.

Powered by CamScanner

3. La proteína Grb2 recluta y activa a una tercera proteína llamada SOS, capaz de activar GTPasas monoméricas al inducir la salida del GDP. Ahora que SOS se encuentra unida al complejo del receptor, fácilmente tendrá lugar la unión y la activación de la GTPasa monomérica Ras, que se encuentra siempre anclada a la membrana.
4. La proteína Ras se encarga de activar a la MAPKKK Raf a través de mecanismos que todavía no se comprenden, pero que parecen implicar una fosforilación en Raf.
5. La proteína Raf fosforila y activa a las proteínas MEK1 y MEK2 (MAPKK), y cada una fosforila y activa a su MAPK diana, ERK1 y ERK2, que modulan la activación de distintos sustratos citosólicos y además se mueven hacia el interior del núcleo, donde regularán la expresión de varios genes.
6. Otra proteína que presenta un dominio SH2 capaz de unirse al receptor de EGF es la subunidad reguladora de PI3K. La unión va a provocar un cambio conformacional que se transmite a la subunidad catalítica y comienza la fosforilación de lípidos de la membrana.
7. La quinasa PDK es una de las proteínas que se activa al unirse a lípidos fosforilados por PI3K, a través de un dominio PH. Ahora PDK fosforila y activa a la PKB, que, a su vez, va a fosforilar múltiples proteínas diana. Como resultado se bloquean los mecanismos que disparan la apoptosis y se inician procesos metabólicos para obtener energía y sintetizar proteínas.

INTEGRACIÓN DE SEÑALES

Dentro de un organismo pluricelular cada célula está continuamente expuesta a multitud de señales disueltas en el líquido extracelular, embebidas en la matriz o ancladas en la membrana de células vecinas. La respuesta celular es consecuencia de la activación conjunta de diversas rutas de señalización que comienzan en distintos receptores de la membrana. Entendemos como **integración de señales** la influencia que van a tener unas vías sobre otras. La potencia y tiempo de activación de una vía de señalización depende de distintas variables que se comentan a continuación. Si a esto se le suma el hecho de que unas vías van a regular a otras, se obtiene un enorme número de combinaciones posibles (Fig. 9-14).

Los factores que van a determinar la respuesta celular son:

- **Presencia del receptor en la membrana:** muchas señales no van a tener efecto alguno sobre ciertas células por el simple hecho de que estas células

CONCEPTOS CLAVE

- Cada **respuesta celular** es el resultado de múltiples vías de señalización que actúan conjuntamente; muchas de estas vías se entrecruzan, influyendo unas sobre otras, de tal forma que el grado de activación de cada enzima efectora depende del número de vías activadas en cada situación. La respuesta celular será distinta en cada caso.

	Activación de las enzimas receptoras en función de la señal recibida					
Señal	AC	PLCβ	PKA	PKC	MAPK	Respuesta resultante
1	↑	↑	↓		↑	Respuesta 1
2		↑		↑	↓	Respuesta 2
3	↓		↑		↑	Respuesta 3
1 + 2	↑	↑↑	↓	↑		Respuesta 4
1 + 2 + 3		↑↑		↑	↑	Respuesta 5

Figura 9-14. La respuesta celular es consecuencia de la integración de señales. Las células están recibiendo continuamente cientos de señales a la vez. Cada molécula señal activará un receptor y éste, a su vez, varias vías de señalización intracelular. Como cada vía puede iniciarse a partir de distintos receptores, el tiempo y potencia de la activación dependerá del número y tipo de receptores activados. La activación simultánea de varias vías y el entrecruzamiento entre ellas provocará una diversidad de respuestas celulares enorme. AC: adenilato ciclasa; PLCβ: fosfolipasa Cβ; PKA: proteína quinasa A dependiente de AMPc; PKC: proteína quinasa C dependiente de Ca^{2+}; MAPK: quinasas que responden a factores de crecimiento. Las flechas verdes indican activación de la proteína efectora, las flechas rojas indican inhibición y las flechas amarillas indican que no hay modulación sobre dicha proteína efectora.

Powered by CamScanner

no tienen el receptor específico. Por la misma razón una señal puede tener distintos efectos en una célula dependiendo del número de receptores específicos que dicha célula presente en la membrana.

- **Concentración de la molécula señal:** en anteriores apartados se ha indicado la posibilidad de que una sola señal pueda activar distintos receptores, como la adrenalina activa a la familia de receptores adrenérgicos. Cada receptor puede tener una afinidad distinta por la molécula señal, de tal forma que a bajas concentraciones de señal sólo se activarán los receptores con alta afinidad. Si aumenta la concentración de la señal podrán activarse también los receptores con menos afinidad. La respuesta celular será distinta en cada caso, pues será el resultado de la combinación de receptores activados y las vías que éstos inicien. También un único tipo de receptor puede responder de manera distinta ante distintas concentraciones de ligando, ya que la respuesta depende en gran medida del número de receptores activados.
- **Tipo celular:** cada tipo celular presenta un conjunto específico de proteínas efectoras y proteínas diana. De esta forma se consigue que un mismo par señal/receptor dispare distintas rutas de señalización en cada tipo celular y, así, cada una de las células que constituyen el organismo va a llevar a cabo su función de forma coordinada con el resto.
- **Entrecruzamiento de señales:** muchas de las proteínas efectoras que se han descrito en este capítulo participan en varias rutas de señalización. Por ejemplo, las quinasas de la familia MAPK pueden ser activadas tanto por receptores con actividad tirosina quinasa, como por receptores acoplados a proteínas G. Algunos receptores inician rutas que llevan a la activación de las quinasas mientras que otros inician rutas de inhibición. Puesto que la célula recibe cientos de señales a la vez, el grado de activación de las MAPK, como de otras enzimas efectoras, será el resultado de la integración de las distintas vías que se inician con cada señal (véase Fig. 9-14).

Todas estas variables complican el estudio de la señalización celular. La mayoría de los datos sobre la comunicación entre células se ha conseguido gracias a las técnicas de cultivos celulares. La posibilidad de trabajar con células aisladas permite reducir el número de variables y así, poco a poco, se van desentrañando las rutas intracelulares que se activan por distintos ligandos. Pero este modelo experimental, aunque ha permitido obtener mucha información, está muy alejado de la situación real que vive una célula dentro del organismo.

Los distintos mecanismos de señalización celular que se han descrito controlan la totalidad de procesos fisiológicos necesarios para el correcto funcionamiento de un organismo pluricelular. Algunos ejemplos de estos procesos pueden ser el desarrollo embrionario, el control del metabolismo, la respuesta inmunológica y un largo etcétera.

Todas las células de un ser vivo son capaces de generar algún tipo de señal necesaria para la correcta comunicación con su entorno, pero además existen células que se han especializado en la síntesis y secreción de moléculas señal; éstas serían las células del sistema nervioso, las neuronas, que se encargan de sintetizar neurotransmisores, y las células del sistema endocrino, agrupadas en glándulas endocrinas, que sintetizan y almacenan distintas hormonas. A continuación se hará una breve descripción del control hormonal de los niveles de glucosa en sangre, y su implicación en la modulación de las diferentes enzimas que regulan el metabolismo celular y de los diferentes tejidos y órganos, que se describirá en detalle en la siguiente sección, dedicada al metabolismo celular.

CONTROL HORMONAL DE LOS NIVELES DE GLUCOSA

El **páncreas** es una glándula con función exocrina, ya que secreta varias enzimas digestivas a la luz del intestino delgado, pero también presenta función endo-

Powered by CamScanner

CONCEPTOS CLAVE

- El **páncreas** secreta las hormonas insulina y glucagón en función de los niveles de glucosa en la sangre.
- La **insulina** activa en distintos tejidos los mecanismos necesarios para reducir los niveles de azúcar en sangre al incrementar el consumo de este azúcar o su almacenamiento.
- El **glucagón** activa en los distintos tejidos los mecanismos necesarios para aumentar los niveles de glucosa en sangre al incrementar la movilización de la glucosa almacenada y frenar su consumo.

crina, pues secreta al torrente sanguíneo las hormonas insulina, sintetizada por las células β, y glucagón, sintetizado por las células α, que controlan los niveles sanguíneos de la glucosa. La secreción de estas hormonas se regula en función de la concentración de glucosa y aminoácidos en sangre.

Nuestro organismo debe mantener los niveles sanguíneos de glucosa en torno a 4,5 mM. Si la concentración de glucosa se encuentra por debajo de este umbral (hipoglucemia), el primer tejido que sufre es el neuronal. Estas células sólo pueden usar como combustible a la glucosa y, en su defecto, a los cuerpos cetónicos (véase tema 15 «Integración del metabolismo») pero nunca ácidos grasos; por tanto, en situación de hipoglucemia se sufren cefaleas, confusión mental y en último término convulsiones y coma. La situación contraria, un exceso de glucosa o hiperglucemia, tiene diversos efectos tóxicos, generación de especies reactivas de oxígeno por la autooxidación de la glucosa, alteración de los niveles de NADH/NAD^+, con lo que se desregulan distintas rutas metabólicas, y glucosidación aberrante de proteínas que están relacionadas con problemas vasculares. Por eso es tan importante que nuestro organismo controle los niveles de glucosa. Los siguientes esquemas describen cómo las dos hormonas secretadas por el páncreas, la insulina y el glucagón, tienen un efecto directo sobre el transporte de glucosa al interior de la célula y sobre las distintas rutas metabólicas implicadas en la síntesis o degradación de este azúcar. Para una mejor comprensión del papel que tienen las distintas enzimas que se mencionarán a continuación, es conveniente revisar el tema 11 dedicado al metabolismo de hidratos de carbono, donde se describen las rutas metabólicas y enzimas implicadas en la síntesis, degradación y almacenamiento de la glucosa.

El efecto de la insulina es reducir los niveles de glucosa en sangre

La glucosa y otros azúcares presentes en la dieta llegan al torrente sanguíneo tras ser absorbidos por las células de la pared del intestino. Como se describe en la figura 9-15, ante la llegada de glucosa, las células β del páncreas secretan insulina. Esta hormona facilita que distintos tejidos tomen la glucosa para su consumo o almacenamiento.

El receptor de la insulina está presente en prácticamente todos los tejidos de mamíferos. Es un receptor con actividad tirosina quinasa, formado por dos subunidades α extracelulares y dos subunidades β transmembrana que presentan un dominio citosólico con actividad tirosina quinasa (Fig. 9-16). La unión de la insulina lleva a la activación de las subunidades β y a su autofosforilación. Los fosfatos incorporados sobre el receptor sirven de sitios de anclaje para unas proteínas intracelulares llamadas IRS (*insuline receptor substrate*), que van a ser fosforiladas por el receptor de insulina y así transmitir la señal. Las rutas que inician las IRS son muy parecidas a las iniciadas por otros receptores con actividad tirosina quinasa (véase Fig. 9-13). Por ejemplo, IRS-1 fosforilada se une y activa a PI3K y ésta activa a PKB. Una de las acciones de PKB es incrementar el número de transportadores de glucosa (GLUT4) en la membrana de células musculares y tejido adiposo. En ausencia de insulina el número de transportadores GLUT4 en membrana se reduce y la mayoría se encuentran en vesículas citoplasmáticas. PKB dispara los mecanismos para que estas vesículas se fundan con la membrana (véase Fig. 9-16) y aumente el número de transportadores GLUT4; así, la glucosa que ha llegado al plasma es tomada por los tejidos rápidamente.

IRS-1 también sirve de anclaje para Grb2, con lo que se inicia la ruta Grb2/SOS/Ras/Raf/MEK 1 y MEK2/ERK1 y ERK2 (véase Fig. 9-16). De esta forma la insulina regula la expresión de varias enzimas metabólicas:

- Incrementa la expresión de hexoquinasa, fosfofructoquinasa-1 y piruvato quinasa, todas ellas enzimas de la ruta de la **glucólisis** (oxidación de glucosa y obtención de ATP). Así, la insulina activa esta ruta en todos los teji-

Powered by CamScanner

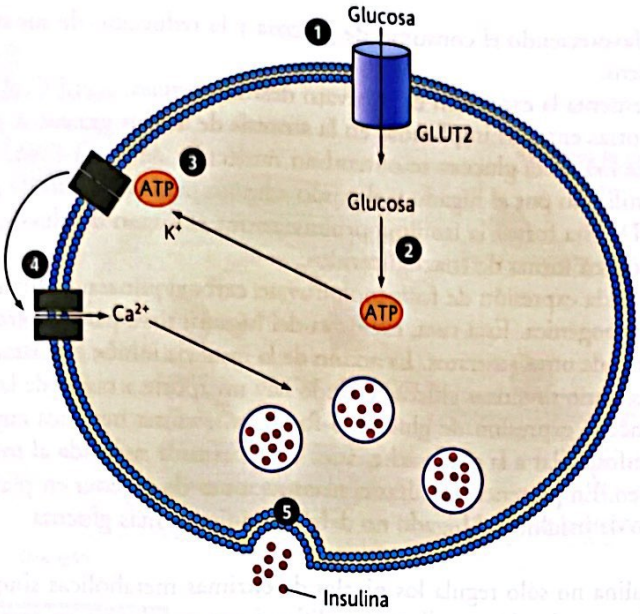


Figura 9-15. Tras un aporte de azúcares en la dieta el páncreas secreta insulina. **(1)** La glucosa que llega al intestino delgado entra a las células β del páncreas a través del transportador GLUT2; es un tipo de transporte facilitado, a favor de gradiente. **(2)** La glucosa es empleada para la síntesis de ATP. **(3)** El ATP se une a canales de K^+ presentes en la membrana de estas células provocando su cierre, con lo que la membrana se despolariza. **(4)** La despolarización dispara la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje, por lo que el Ca^{2+} entra en el citoplasma de las células β. **(5)** La entrada de Ca^{2+} induce la exocitosis de vesículas que almacenan insulina, liberándose esta hormona al torrente sanguíneo.

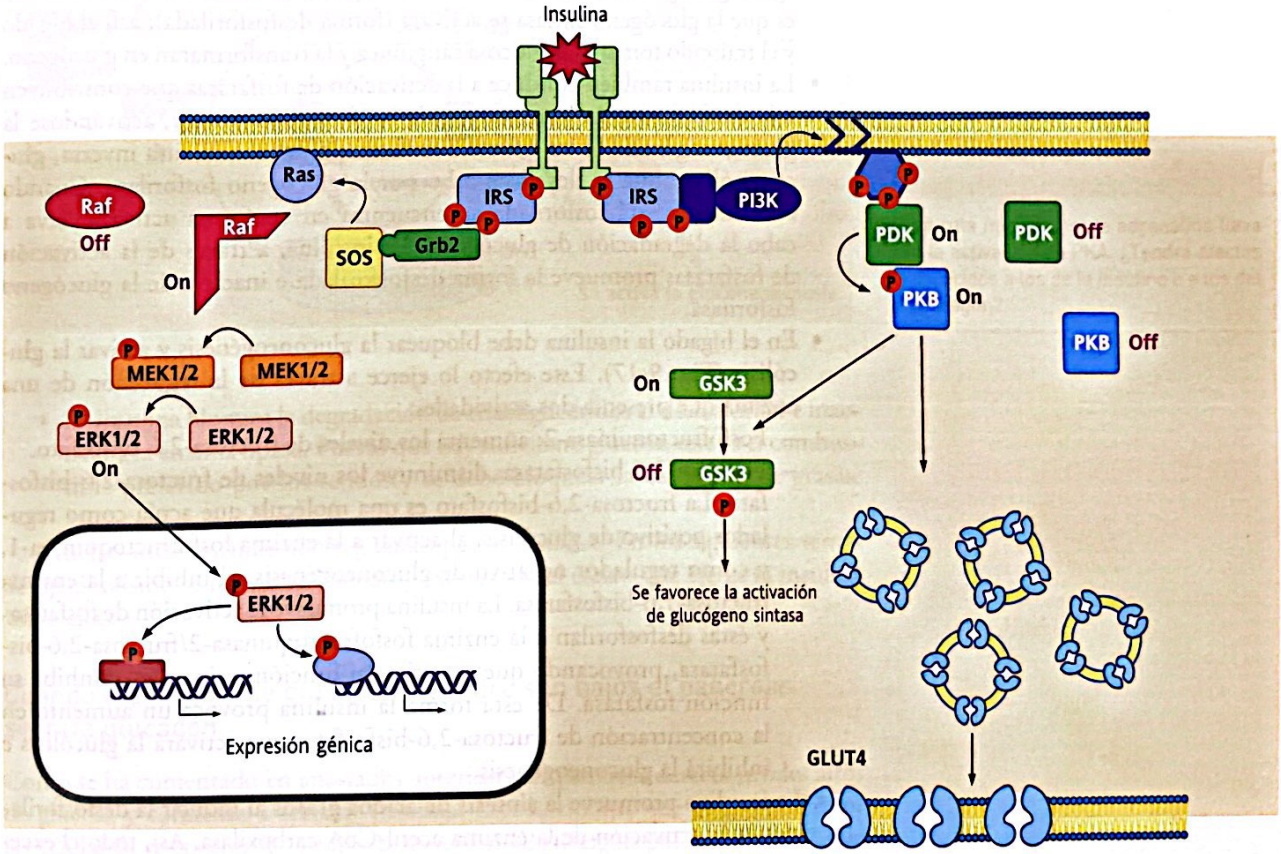


Figura 9-16. Cascadas de señalización iniciadas por la insulina. El receptor de insulina es un receptor con actividad quinasa. La unión de insulina provoca que el receptor se autofosforile en sus dominios citosólicos. Ahora las proteínas IRS pueden unirse al receptor a través de los fosfatos e iniciar distintas respuestas como son la activación de la vía ERK1/ERK2, que entre otros efectos regula la expresión de determinados genes, y la activación de la vía PI3K, que lleva a la translocación a membrana de transportadores de glucosa GLUT4 y a la inhibición de la proteína GSK3.

Powered by CamScanner

CONCEPTOS CLAVE

- La **insulina regula la expresión de diferentes enzimas metabólicas** que favorecen la glucólisis, la síntesis de ácidos grasos e inhibe la síntesis de glucosa en el hígado y su salida al exterior celular. De esta forma se reducen los niveles de glucosa en sangre.
- La **insulina modula la actividad de enzimas reguladoras** mediante modificaciones covalentes reversibles, fosforilación/desfosforilación. Se reducen los niveles de glucosa en sangre mediante la síntesis de glucógeno, la degradación de glucosa en hígado y la síntesis de ácidos grasos.

dos favoreciendo el consumo de glucosa y la reducción de sus niveles sanguíneos.

- Incrementa la expresión de piruvato deshidrogenasa, acetil-CoA carboxilasa y otras enzimas implicadas en la **síntesis de ácidos grasos**. A partir de la oxidación de la glucosa se obtendrán moléculas de acetil-CoA, que puede ser utilizado por el hígado y el tejido adiposo para la síntesis de ácidos grasos. De esta forma la insulina promueve que el exceso de glucosa sea almacenado en forma de triacilglicéridos.
- Reduce la expresión de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, enzima de la **ruta gluconeogénica**. Esta ruta, exclusiva del hígado, sirve para sintetizar glucosa a partir de otros sustratos. La acción de la insulina inhibe esta ruta ya que no es necesario sintetizar glucosa cuando hay un aporte a través de la dieta.
- Reduce la expresión de glucosa-6-fosfatasa, enzima hepática cuya función es desfosforilar a la glucosa hepática y así permitir su salida al torrente sanguíneo. En presencia de altas concentraciones de glucosa en plasma, y por tanto de insulina, el hígado no debe administrar más glucosa.

La insulina no sólo regula los niveles de enzimas metabólicas sino que también regula su activación mediante modificaciones covalentes reversibles, es decir, fosforilación y desfosforilación (véase Fig. 9-6):

- La activación de PKB lleva a la fosforilación e inactivación de GSK3. Cuando GSK3 se activa, su papel es fosforilar e inactivar a la enzima glucógeno sintasa y así inhibir el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno (**glucogenogénesis**). La consecuencia de que la insulina inactive a la GSK3 es que la glucógeno sintasa se activará (forma desfosforilada); así, el hígado y el músculo tomarán la glucosa sanguínea y la transformarán en glucógeno.
- La insulina también conduce a la activación de fosfatasas que contribuyen a la desfosforilación y activación de la glucógeno sintasa, activándose la glucogenogénesis. A su vez estas fosfatasas bloquean la ruta inversa, **glucogenólisis**, que es llevada a cabo por la glucógeno fosforilasa. Cuando esta enzima está fosforilada se encuentra en su forma activa y lleva a cabo la degradación de glucógeno. La insulina, a través de la activación de fosfatasas promueve la forma desfosforilada e inactiva de la glucógeno fosforilasa.
- En el hígado la insulina debe bloquear la gluconeogénesis y activar la **glucólisis** (Fig. 9-17). Este efecto lo ejerce a través de la regulación de una enzima que presenta dos actividades:
  - Fosfofructoquinasa-2: aumenta los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato.
  - Fructosa-2,6-bisfosfatasa: disminuye los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato. La fructosa-2,6-bisfosfato es una molécula que actúa como regulador positivo de glucólisis, al activar a la enzima fosfofructoquinasa-1, y como regulador negativo de gluconeogénesis, al inhibir a la enzima fructosa-1,6-bisfosfatasa. La insulina promueve la activación de fosfatasas y éstas desfosforilan a la enzima fosfofructoquinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa, provocando que se active su función quinasa y se inhiba su función fosfatasa. De esta forma la insulina provoca un aumento en la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato, que activará la glucólisis e inhibirá la gluconeogénesis.
- La insulina promueve la **síntesis de ácidos grasos** al inducir la desfosforilación y la activación de la enzima acetil-CoA carboxilasa. Así, todo el exceso de glucosa que no pueda ser almacenada como glucógeno, será oxidada a piruvato (glucólisis) y éste a acetil-CoA (descarboxilación oxidativa). El acetil-CoA puede ser oxidado si los tejidos necesitan energía pero también puede utilizarse como precursor para la síntesis de ácidos grasos que serán almacenados en forma de triacilglicéridos en el tejido adiposo.

Powered by CamScanner

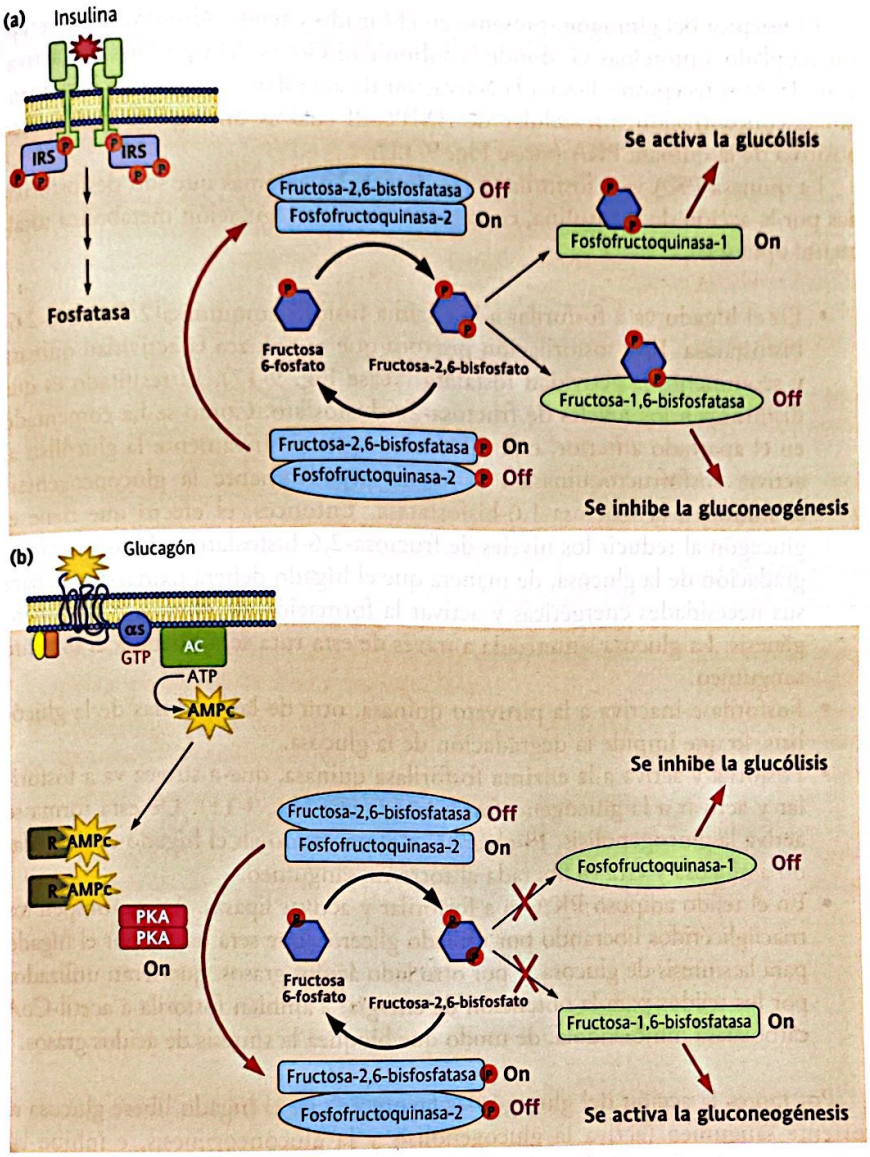
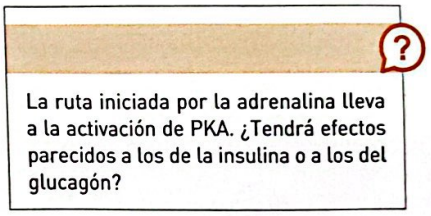


Figura 9-17. Regulación de los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato por la insulina y el glucagón. En este mecanismo de regulación del metabolismo encontramos implicadas distintas formas de regulación enzimática. **Regulación por modificación covalente reversible: (a)** La insulina lleva a la desfosforilación de la enzima fosfofructoquinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa; como consecuencia se incrementa la actividad quinasa y se inhibe la actividad fosfatasa, por lo que aumentan los niveles celulares de la molécula fructosa-2,6-bisfosfato. **(b)** El glucagón tiene el efecto contrario al inducir la fosforilación de la enzima fosfofructoquinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa; ahora se inhibe la actividad quinasa y se potencia la actividad fosfatasa; así se reducen los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato, que se transforma en fructosa-6-fosfato. **Regulación alostérica: (a)** La molécula fructosa-2,6-bisfosfato es un regulador positivo de la enzima de glucólisis fosfofructoquinasa-1 y es un regulador alostérico negativo de la enzima de gluconeogénesis fructosa-1,6-bisfosfatasa. Así, el efecto de la insulina al incrementar los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato es activar la glucólisis e inhibir la gluconeogénesis, mientras que el efecto del glucagón es el contrario **(b)**.



- La insulina bloquea la degradación de **triacilglicéridos** al desfosforilar e inactivar a la enzima lipasa. Puesto que hay suficiente glucosa, éste es el combustible preferido por los tejidos y se debe bloquear la oxidación de grasas.

Muchas otras enzimas son reguladas por la insulina. En los siguientes temas de metabolismo se irán describiendo y explicando el efecto que ejerce la insulina sobre ellas.

Cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos el páncreas secreta glucagón

Como se ha comentado en apartados anteriores, el páncreas detecta niveles altos de glucosa y comienza a secretar insulina. Esta hormona, que es secretada por las células β, se encarga de inhibir la secreción de glucagón por las células α. De esta forma, solamente cuando los niveles de glucosa desciendan y el páncreas deje de secretar insulina, comenzará a secretar glucagón y se regularán las rutas metabólicas necesarias para aumentar la glucosa sanguínea. Por lo tanto, la acción del glucagón es inversa a la de la insulina (véase tema 15 sobre la integración del metabolismo).

Powered by CamScanner

CONCEPTOS CLAVE

- La insulina y el glucagón actúan en las mismas vías metabólicas de forma opuesta, de modo que se coordine la **regulación** de la concentración de **glucosa en sangre**.

El receptor del glucagón, presente en el hígado y tejido adiposo, es un receptor acoplado a proteínas G, donde la subunidad Gα es del tipo Gαs. La activación de estos receptores lleva a la activación de adenilato ciclasas que incrementan la concentración intracelular de AMPc, el cual es un regulador alostérico positivo de la quinasa PKA (véase Fig. 9-11).

La quinasa PKA va a fosforilar a muchas de las enzimas que son desfosforiladas por la acción de la insulina, consiguiéndose una regulación metabólica totalmente opuesta:

- En el hígado va a fosforilar a la enzima fosfofructoquinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa. Esta fosforilación provoca que se reduzca la actividad quinasa y se aumente la actividad fosfatasa (véase Fig. 9-17). El resultado es que disminuyen los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato. Como se ha comentado en el apartado anterior, esta molécula regula positivamente la glucólisis al activar fosfofructoquinasa-1 y regula negativamente la gluconeogénesis al inhibir a la fructosa-1,6-bisfosfatasa. Entonces, el efecto que tiene el glucagón al reducir los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato es bloquear la degradación de la glucosa, de manera que el hígado deberá oxidar grasas para sus necesidades energéticas y activar la formación de glucosa o gluconeogénesis. La glucosa sintetizada a través de esta ruta será liberada al torrente sanguíneo.
- Fosforila e inactiva a la piruvato quinasa, otra de las enzimas de la glucólisis, lo que impide la degradación de la glucosa.
- Fosforila y activa a la enzima fosforilasa quinasa, que a su vez va a fosforilar y activar a la glucógeno fosforilasa (véase Fig. 9-11). De esta forma se activa la glucogenólisis. El glucógeno almacenado en el hígado es degradado a glucosa y ésta es liberada al torrente sanguíneo.
- En el tejido adiposo PKA va a fosforilar y activar lipasas. Así se rompen los triacilglicéridos liberando por un lado glicerol, que será usado por el hígado para la síntesis de glucosa, y por otro lado ácidos grasos, que serán utilizados por los tejidos para la obtención de energía. También fosforila a acetil-CoA carboxilasa inhibiéndola, de modo que bloquea la síntesis de ácidos grasos.

Por tanto, la acción del glucagón es favorecer que el hígado libere glucosa al torrente sanguíneo (activa la glucogenólisis y la gluconeogénesis, e inhibe las rutas opuestas) y favorecer que los tejidos utilicen ácidos grasos como combustible en lugar de glucosa. De esta forma la glucosa queda disponible para el tejido nervioso, que no es capaz de utilizar grasas.

RESUMEN DE CONCEPTOS CLAVE

- La comunicación entre células se basa en un sistema compuesto por una señal o agonista, un receptor de la señal, las proteínas efectoras y las proteínas diana. Se entiende como célula emisora aquélla que produce la señal y como célula receptora o célula diana aquélla que presenta un receptor y, por tanto, es capaz de responder de una determinada forma a la llegada de la señal.
- La respuesta celular es el cambio que va a sufrir la célula diana tras la llegada de la señal. La activación del receptor, provocada por la señal, va a regular la activación de diversas proteínas efectoras que, a su vez, regulan a otras proteínas diana. Estas proteínas diana serán las ejecutoras finales de la respuesta celular.
- Cada tipo celular tiene una función concreta en el organismo y, para llevarla a cabo, ejecuta distintas respuestas celulares: absorción de nutrientes por células del intestino, contracción en células musculares, transmisión del impulso nervioso por neuronas y células sensoriales, secreción hormonal por células glandulares, etc. Otros tipos de respuestas más generales son la proliferación, la supervivencia, la migración y la diferenciación.
- La señalización celular se puede clasificar en función de la distancia recorrida por la señal y el tiempo requerido para inducir una respuesta. Así, se puede hablar de señalización endocrina, paracrina/autocrina, neuronal y dependiente de contacto.

Powered by CamScanner

RESUMEN DE CONCEPTOS CLAVE (cont.)

- El mecanismo básico de transmisión de la señal, desde el exterior al interior celular, se basa en los cambios conformacionales que sufre el receptor al unirse físicamente con la señal. Con esta unión, el receptor pasa de un estado inactivo a un estado activo, adquiriendo la capacidad de influir en la actividad de determinadas proteínas intracelulares.
- Hasta la fecha se han descrito tres familias de receptores de membrana: los receptores acoplados a proteínas G, los receptores con actividad enzimática y los canales iónicos sensibles a ligando.
- Las enzimas efectoras que resultan activadas por el receptor se encargan de amplificar y divergir la señal, bien generando segundos mensajeros o bien modificando covalentemente a las proteínas diana. Ambos mecanismos regulan la actividad de dichas proteínas diana.
- Dependiendo del tipo de enzimas efectoras que presente una célula, su respuesta celular será diferente. De esta forma se consigue que, ante una misma señal, cada tipo celular responda de una forma específica.
- Cualquier sistema de transducción de señales presenta tres características básicas:
  - Amplificación de la señal: en cada paso de la ruta se incrementa el número de proteínas implicadas.
  - Divergencia de la señal: un solo receptor activa varias rutas de señalización.
  - Retrocontrol negativo: algunas de las proteínas efectoras que son activadas tienen como función terminar la señal al regular negativamente al receptor y a otras proteínas efectoras.
- Cada célula está expuesta continuamente a multitud de señales que activan de forma simultánea distintas rutas de señalización; por tanto, la respuesta celular es el resultado de la integración de las distintas señales recibidas.
- El páncreas secreta las hormonas insulina y glucagón en función de los niveles de glucosa en la sangre.
- La insulina regula la expresión de diferentes enzimas metabólicas que favorecen la glucólisis, la síntesis de ácidos grasos e inhibe la síntesis de glucosa en el hígado y su salida al exterior celular. De esta forma se reducen los niveles de glucosa en sangre.
- La insulina modula la actividad de enzimas reguladoras mediante modificaciones covalentes reversibles: fosforilación/desfosforilación. Se reducen los niveles de glucosa en sangre mediante la síntesis de glucógeno, la degradación de glucosa en hígado y la síntesis de ácidos grasos.
- La insulina y el glucagón actúan en las mismas vías metabólicas de forma opuesta, de modo que se coordine la regulación de la concentración de glucosa en sangre.

HERRAMIENTAS DE APRENDIZAJE

EJERCICIOS

9-1. Los receptores de membrana son diana de un gran porcentaje de medicamentos presentes en el mercado. Explicar cuál puede ser la razón.

SOLUCIÓN

La comunicación celular a través de las distintas rutas de señalización es un proceso indispensable para mantener el correcto funcionamiento del organismo. No es extraño que la causa de muchas patologías sea un funcionamiento incorrecto de alguna ruta de señalización. Como algunos ejemplos encontramos enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, neurodegenerativas, desórdenes hormonales, incluso cáncer y enfermedades autoinmunes. Por eso, en muchos casos la mejor forma de controlar o solucionar la patología es regulando farmacológicamente la ruta de señalización que se encuentre alterada, y la forma más sencilla de hacerlo es regulando al receptor de membrana implicado, y así, bloquear o facilitar la transmisión de la señal al interior celular.

Más ejercicios

Powered by CamScanner